

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1911

THÈSE

N°

146

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

ROBERT DEBRÉ

ANCIEN INTERNE-LAURÉAT DES HÔPITAUX DE PARIS

RECHERCHES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

CLINIQUES ET THÉRAPEUTIQUES

SUR LA

MÉNINGITE CÉRÉBRO-SPINALE

Président : M. L. LANDOUZY, professeur.

PARIS

LIBRAIRIE FÉLIX ALCAN

108, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 108

1911

146

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1911

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

ROBERT DEBRÉ

ANCIEN INTERNE-LAURÉAT DES HÔPITAUX DE PARIS

RECHERCHES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

CLINIQUES ET THÉRAPEUTIQUES

SUR LA

MÉNINGITE CÉRÉBRO-SPINALE



Président : M. L. LANDOUZY, professeur.

PARIS

LIBRAIRIE FELIX ALCAN

108, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 108

1911

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Le Doyen		M. LANDOUZY.	
Professeurs		MM.	
Anatomie.		NICOLAS.	
Physiologie		CH. RICHET.	
Physique médicale		GARIEL.	
Chimie organique et chimie générale.		GAUTIER.	
Parasitologie et Histoire naturelle médicale		BLANCHARD.	
Pathologie et thérapeutique générales.		ACHARD.	
Pathologie médicale		} VIDAL.	
Pathologie chirurgicale			DEJERINE.
Anatomie pathologique.		LANNELONGUE.	
Histologie.		P. MARIE.	
Opérations et appareils.		PRENANT.	
Pharmacologie et matière médicale		HARTMANN.	
Thérapeutique.		POUCHET.	
Hygiène		MARFAN.	
Médecine légale		CHANTEMESSE.	
Histoire de la médecine et de la chirurgie.		THOINOT.	
Pathologie expérimentale et comparée.		CHAUFFARD.	
		ROGER.	
		} HAYEM.	
Clinique médicale			GILBERT.
			DEBOVE.
		} LANDOUZY.	
			HUTINEL.
Maladies des enfants			
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale		G. BALLET.	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		GAUCHER.	
Clinique des maladies du système nerveux			
		} DELBET.	
Clinique chirurgicale.			QUENU.
			RECLUS.
			SEGOND.
Clinique ophtalmologique.		DE LAPERSONNE.	
Clinique des maladies des voies urinaires		ALBARRAN.	
Clinique d'accouchements.		} BAR.	
			PINARD.
		RIBEMONT-DESSAIGNES.	
Clinique gynécologique.		POZZI.	
Clinique chirurgicale infantile		KIRMISSON.	
Clinique thérapeutique		ALBERT ROBIN.	
MM.		Agrégés en exercice.	
BALTHAZARD.	DESGREZ.	LENORMANT.	RATHERY.
BERNARD.	P. DUVAL.	LEQUEUX.	REITTERER.
BRANCA.	GOUGEROT.	LOÉPER.	RICHAUD.
BRINDEAU.	GREGOIRE.	MACAIGNE.	ROUSSY.
BROCA (André.)	GUENIOT.	MAILLARD.	ROUVIERE.
BRUMPT.	GUILLAIN.	MORESTIN.	SCHWARTZ.
CAMUS.	JEANNIN.	MULON.	SICARD.
CARNOT.	JOUSSET (A.)	NICLOUX.	TERRIEN.
CASTAIGNE.	LABBÉ (M.)	NOBECOURT.	TIFFENEAU.
CHEVASSU.	LANGLOIS.	OKINCZYC.	ZIMMERN.
CLAUDE.	LAGNEL-LAVASTINE.	OMBREDANNE.	
COUVELAIRE.	LECENE.	PROUST.	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR L. LANDOUZY

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Externat.

M. le P^r RECLUS (hôpital Laënnec 1904-1905).
M. le P^r DELBET (hôpital Laënnec 1904-1905).
M. le D^r NETTER (hôpital Trousseau 1905-1906).
M. le D^r HIRTZ. M. le D^r J. RENAULT.

Internat.

M. le D^r CHASLIN (Bicêtre 1906-1907).
M. le D^r THIROLOIX (hôpital Saint-Antoine 1906-1907).
M. le D^r LETULLE (hôpital Boucicaut 1901-1908).
M. le D^r NETTER (hôpital Trousseau 1908-1909).
M. le P^r MARFAN (hôpital des Enfants-Malades 1909-1910).
M. le P^r LANDOUZY (hôpital Laënnec 1909-1910).
M. le D^r CASTAIGNE, M. le D^r GUILLEMOT, M. le D^r LESNÉ, M. le
D^r BENSAUDE.

A M. le P^r ROGER.

A M. le D^r TRÉNEL, M. le D^r A. SCHWARTZ.

A M. le D^r LÉON BERNARD.

INTRODUCTION

La recrudescence de la méningite cérébro-spinale dans les différentes parties de la France et notamment dans la région parisienne au printemps 1909¹ a attiré l'attention du monde médical et provoqué sur cette affection de nombreuses et fructueuses recherches. Nous voudrions cependant apporter une contribution nouvelle à son étude.

*
* *

La question de la contagion de plusieurs infections par les porteurs de germes est actuellement l'objet de travaux et de discussions. Nous avons, avec d'autres auteurs, cherché à attirer l'attention, en France, sur l'importance des porteurs de bacilles d'Eberth dans la transmission de la fièvre typhoïde². Les difficultés que comporte une enquête étiologique à propos des cas de fièvre typhoïde, à Paris, nous rendaient impossible toute recherche personnelle sur ce sujet. Il n'en fut pas de même pour la méningite cérébro-spinale.

L'habitat rhinopharyngé du méningocoque, l'importance des

1. A. Netter. Traitement de la méningite cérébro-spinale *Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 11 décembre 1908. A Netter et R. Debré. Développement de l'épidémie de méningite cérébro-spinale à Paris et dans la banlieue, *Soc. méd. des Hôp.* 26 février 1909 et A. Netter et R. Debré. Nouvelles observations de méningite cérébro-spinale épidémique, *Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 5 mars 1909.

2. Robert Debré, Lutte scientifique contre la fièvre typhoïde, *La Presse médicale*, 15 avril 1908. Porteurs de germes et fièvre typhoïde, *Ibid.* 9 janvier 1909. Thèse de Faurie, Paris 1908.

porteurs de germes sains intermédiaires entre les méningitiques, le rôle probablement exclusif de la contagion interhumaine dans la transmission de la méningite cérébro-spinale ont été longuement étudiés dans les laboratoires des pays de langue allemande et également, dans une beaucoup plus modeste mesure, en Angleterre et en Amérique. Il nous a paru intéressant de contrôler les résultats des auteurs étrangers et de compléter leurs travaux au cours de la récente épidémie parisienne. Nous avons dirigé nos investigations dans toutes les directions où cela fut possible : milieux riches et milieux pauvres, personnel hospitalier, parents et voisins des malades, malades eux-mêmes. Nous avons exposé en détail les idées que l'on doit avoir, selon nous, sur le rôle des porteurs de germes dans la méningite cérébro-spinale, analysant chaque point particulier et contribuant à son étude par des recherches personnelles, mettant en lumière certains faits nouveaux que nous a révélés notre étude, enfin essayant de rapprocher les recherches bactériologiques modernes des constatations avisées des anciens auteurs, montrant que les particularités épidémiologiques de la méningite si étranges pour eux, sont éclairées aujourd'hui d'une vive lumière.

*
* *

La méningite cérébro-spinale n'évolue pas toujours suivant le mode décrit par les auteurs classiques et fixé dans la mémoire des médecins¹; ainsi le début brusque et sensationnel qui conduit droit à un diagnostic facile est loin d'être le seul. Nous devons, surtout dans les services d'enfants de M. Netter, puis de M. Marfan, nous apercevoir des difficultés considé-

1. Robert Debré. Les principaux caractères cliniques de la méningite cérébro-spinale. *La Presse Médicale*, 29 mai 1909.

rables du diagnostic de la méningite cérébro-spinale dans le bas âge, et notamment chez les nourrissons.

Dans le travail qu'on va lire, nous avons essayé de montrer combien la méningite cérébro-spinale est fréquente dans les premiers mois de la vie, et comme souvent elle est méconnue, comme presque toujours elle est diagnostiquée trop tard. Nous indiquons de quelle façon il nous semble qu'on peut, en examinant soigneusement les petits malades, faire un diagnostic précoce à cette période, que nous avons appelée période des symptômes frustes, et qui, pendant des jours, souvent des semaines, précède la période des symptômes confirmés. Nous insistons sur les formes frustes, rapprochant de celles-ci la méningite basilaire postérieure des auteurs anglais, apportant une démonstration formelle, à notre avis, de l'identité clinique, bactériologique et anatomique de ces deux affections.

Si nous avons essayé de faire de la méningite cérébro-spinale du nourrisson une étude clinique aussi minutieuse, c'est que nous avons le sentiment qu'un diagnostic précoce et un traitement immédiat nous ont permis de sauver d'une méningite grave des enfants de quelques mois.

*
* *

L'injection intrarachidienne de sérum antiméningococcique est une méthode thérapeutique excellente. Nous avons eu l'heureuse fortune de contribuer avec M. Netter à la faire connaître et apprécier, à en préciser les indications et le mode d'emploi¹. Dans le dernier chapitre de notre thèse, nous insistons sur certaines particularités de ce traitement.

Comme tous les traitements réellement efficaces, l'injection intrarachidienne de sérum n'est pas une pratique inoffensive.

1. A. Netter et R. Debré. 67 cas de méningite cérébro-spinale traités par la sérothérapie antiméningococcique. *Société médicale des Hôpitaux*, 9 juillet 1909.

Nous avons cru devoir tracer un tableau complet des accidents de la sérothérapie antiméningococcique. Nous avons donné notamment une description clinique des accidents sériques particuliers au traitement de la méningite cérébro-spinale et montré les difficultés de diagnostic qu'ils comportent. Nous avons recherché l'application, à l'injection intrarachidienne, des notions sur les accidents sérotoxiques et anaphylactiques que nous a fait connaître l'usage des injections sous-cutanées de sérum ¹. Nous avons complété cette étude par des recherches expérimentales et biologiques sur la perméabilité des méninges vis-à-vis du sérum équin ².

Nous ne voudrions pas que cette étude des accidents de la sérothérapie antiméningococcique fût mal interprétée. L'exposé des dangers que comporte l'injection intrarachidienne du sérum de cheval thérapeutique ne doit pas conduire à l'abandon de la sérothérapie antiméningococcique. Nous pouvons rappeler à ce propos ce que disait, il y a quinze ans, notre Maître, M. Landouzy, lorsqu'il réfutait les attaques passionnées des adversaires de la sérothérapie antidiphtérique. Après avoir étudié et discuté les observations de morts attribuées au sérum, il ajoutait : « Que nous publiions de pareils cas intégralement, c'est notre droit, c'est même notre devoir ; mais ce dont il faut nous garder, c'est de tirer des conclusions qui dépassent la portée des faits ; c'est de compromettre une médication qui s'est donnée, elle, la peine de ne rien avancer qu'elle n'eût longuement étudié, rigoureusement démontré ³. »

1. A. Netter et R. Debré. Eruptions sériques après injections intrarachidiennes de sérum antiméningococcique, *Soc. de Biol.*, 12 juin 1909.

2. A. Netter et R. Debré. Constatations du sérum de cheval dans le sang après les injections dans le canal rachidien. *Soc. de Biol.*, 10 juillet 1909.

3. L. Landouzy. *Sérothérapie*, Paris 1898.

Note préliminaire,

Par méningite cérébro-spinale, nous n'entendons désigner que la méningite cérébro-spinale épidémique ou sporadique due au diplocoque de Weichselbaum.

PREMIÈRE PARTIE

RECHERCHES SUR L'ÉPIDÉMIOLOGIE ET LA PROPHYLAXIE L'HABITAT DU MÉNINGOCOQUE (LE RHINOPHARYNX)

CHAPITRE PREMIER

LA PRÉSENCE DU MÉNINGOCOQUE DANS LE RHINOPHARYNX DES SUJETS ATTEINTS DE MÉNINGITE CÉRÉBRO-SPINALE. LA DIFFUSION DU MÉNINGOCOQUE DANS L'ENTOURAGE DU MÉNINGITIQUE : LES PORTEURS DE GERMES

§ I. — *Présence du méningocoque dans le rhinopharynx des sujets atteints de méningite cérébro-spinale.*

- 1). Fréquence avec laquelle on peut déceler le méningocoque dans le rhinopharynx des méningitiques.
- 2). Rapidité avec laquelle le méningocoque disparaît en général du rhinopharynx des malades.
- 3). Persistance prolongée exceptionnelle.

§ II. — *La diffusion du méningocoque dans l'entourage du méningitique: les porteurs de germes.*

A) Étude de l'entourage immédiat du malade : profusion familiale et domestique.

Comparaison du résultat de nos examens avec ceux de différents auteurs. Divergences profondes dues à de grandes variations dans la diffusion du méningocoque.

- a) Influence de la date de l'examen : disparition du méningocoque au bout de trois semaines.
- b) Conditions personnelles : âge — milieu social : importance des mauvaises conditions hygiéniques.
- c) Rôle de la saison et rapport entre l'intensité de l'épidémie et le nombre des porteurs de germes dans l'entourage de chaque malade.

B) Étude d'une école communale située dans un foyer épidémique pendant la récente recrudescence de méningite cérébro-spinale du printemps dernier à Paris (mars 1909). Un quart de l'effectif scolaire est composé par des porteurs de germes.

C) Étude du *personnel hospitalier* soignant les méningitiques. Rareté extrême des porteurs de germes dans ce milieu.

§ III. — *Rareté des porteurs chroniques de méningocoques.*

Le méningocoque disparaît rapidement du rhinopharynx des porteurs de germes.

Étude à ce point de vue d'un certain nombre de sujets, notamment de 55 enfants de l'école de Saint-Denis, examinés à nouveau au mois de juillet dernier.

§ I. — **Présence du méningocoque dans le rhinopharynx des sujets atteints de méningite cérébro-spinale.**

La présence du méningocoque dans le rhinopharynx des méningitiques a depuis longtemps été signalée par différents auteurs, notamment par Kiefer¹, Mallory, Councilmann, et Wright², mais c'est Albrecht et Ghon³ qui ont bien mis en évidence cette importante notion et l'ont érigée en règle générale. Les recherches ultérieures n'ont fait que confirmer l'assertion des auteurs viennois, Lord⁴, Collins⁵ et surtout Weichselbaum⁶ à Vienne et Lingelsheim⁷ en Silésie ont pu étendre le champ des recherches. Nous interpréterons plus loin le résultat de leurs examens. Depuis 1905, les travaux sur cette question ont été assez nombreux, notamment en Allemagne, en Autriche, en Angleterre et en Amérique. La plupart d'entre eux seront signalés dans l'étude qui va suivre.

En France, c'est Gandy et Griffon qui, les premiers, signalent, en 1901, la présence du méningocoque dans les fosses nasales de deux malades soignés dans le service du professeur Dieulafoy à l'Hôtel-Dieu⁸. Pareille constatation a été faite, dans la suite, par différents auteurs et accidentellement signalée. Ces dernières années, un certain nombre de médecins militaires ont pratiqué desensemencements assez nombreux.

Tout récemment, M. Dopfer⁹ a examiné un grand nombre de sujets

1. *Berl. Klin. Woch.* 1896 n° 26.

2. *Report state Board of health of Massachusetts*, Boston 18-98.

3. *Wien. Klin. Woch.* 1901, n° 41.

4. *Centr. bl. f. Bakt.* 1904, Orig. Bd 34.

5. *Lancet* 1905, p. 76.

6. *Wien. Klin. Woch.* n° 25 1905.

7. *Klin. Jahrb.* 1906, Bd 15 H. 2.

8. *Soc. méd. des Hôpitaux*, 5 juillet 1901.

9. Dopfer et Koch *La presse médicale* 31 oct. 1908.

en employant la technique rigoureuse de Lingelsheim. M. Dopter a bien voulu nous mettre lui-même au courant du détail de cette méthode avec une extrême obligeance. Nous avons pu ainsi reprendre personnellement l'étude de cette question et chercher à nous rendre compte par nous-même des modalités de l'habitat rhinopharyngé du diplocoque de Weichselbaum. Pour cela nous avons pratiqué le plus grand nombre d'examens possible (près de 300).

Nous rappellerons sommairement la technique que nous avons employée, car elle a été longuement exposée par MM. Dopter et Koch ¹.

Technique. — Nous avons toujours cherché le méningocoque dans le rhinopharynx, faisant pénétrer derrière le voile (la langue étant abaissée par une spatule) un écouvillon de coton stérile monté sur une tige coudée. Nous avons rarement pratiqué l'examen direct du mucus ainsi retiré, car cette recherche ne donne pas de résultats satisfaisants. Nous avons toujours pratiqué l'ensemencement sur les milieux de choix, c'est-à-dire sur gélose-ascite, au tiers ou bien sur milieu de Hiss modifié (sérum de mouton : 3 cmc. gélose glucosée à 2 p. 100. : 10 cmc.); souvent nous avons pratiqué pour chaque malade l'ensemencement sur deux ou trois boîtes de Pétri.

Après 24 ou 48 heures d'étuves, les boîtes de Pétri sont examinées. Il faut rechercher les colonies nettement arrondies, légèrement surélevées, de petite taille, transparentes, d'une teinte gris bleuté assez particulière, d'une consistance visqueuse, capables des'émulsionner dans l'eau. Avec un peu d'habitude on arrive à reconnaître relativement vite ces colonies. Ensuite, nous faisons avec toutes les colonies suspectes des frottis sur lames. Si sur les frottis nous trouvons des cocci ayant les caractères de diplocoque de Weichselbaum (cocci isolés et en diplocoques ou en tétrades, de taille et de coloration inégales, ne prenant jamais le Gram), nous repiquons sur tubes de gélose-ascite incliné.

On peut déjà, d'après l'aspect morphologique des cultures sur gélose-ascite en tube incliné, avoir une impression sur la nature du germe isolé, les cultures de méningocoques ayant un aspect et une couleur assez caractéristiques. On doit chercher à isoler le germe à l'état pur et lorsqu'on y est arrivé, pratiquer l'étude des agglutina-

1. Dopter et Koch, *loc. citat.*

tions. Nous nous sommes servis du sérum de Flexner, en général, et nous avons accepté cette règle : ne considérer comme un vrai méningocoque que les germes agglutinés par ce sérum au moins à 1 p. 100. Il faut toujours vérifier au préalable que le germe n'est pas agglutiné par un sérum de cheval normal et n'agglutine pas spontanément dans une solution d'eau physiologique.

En effet, les différents germes qui se rapprochent du méningocoque (notamment *micrococcus siccus*, *cinereus*, *flavus*) ne sont pas agglutinés par le sérum antiméningococcique, ou bien ils agglutinent spontanément. Le gonocoque seul dans certains cas a les mêmes caractères d'agglutination que le méningocoque, mais nous n'avons pas à tenir compte de ce germe, étant donnée la nature des recherches que nous pratiquions. Nous avons presque toujours recherché l'agglutination après 12 heures de séjour à l'étuve à 55°, comme le recommande Kutscher. Dans la majorité des cas, nous avons pratiqué la recherche de la fermentation des sucres et nous n'avons considéré comme méningocoques vrais, que les germes capables de fermenter glucose et maltose exclusivement. Cette épreuve de la fermentation des sucres a été faite tantôt en milieu solide (gélose-ascite tournesolée et sucrée) tantôt en milieu liquide (bouillon-ascite tournesolé, sucré).

Sans vouloir insister sur les multiples détails de cette technique assez délicate, nous voulons seulement retenir les faits suivants. Un certain nombre de colonies échappent fatalement, même à un observateur exercé. D'autre part, un méningocoque qui a poussé sur les boîtes de Pétri, peut être supplanté par d'autres germes plus vigoureux que lui, si bien que sa présence passe inaperçue. Enfin, il arrive qu'un diplocoque reconnu sur les boîtes de Pétri comme un méningocoque très probable, pousse mal sur les tubes de repiquage et meure, avant qu'on en ait pu étudier les réactions agglutinantes et fermentatives. Tous les cas, où nous n'avons pas pu pratiquer les différentes épreuves d'une façon complète et concluante, nous les avons considérés d'une façon systématique comme des cas négatifs. Les cas que nous déclarons positifs, le sont donc de façon irréfutable; toutes les erreurs que nous avons pu commettre sont des erreurs « en moins ». Il nous a paru que par cette façon de faire, nous employions la seule méthode qui fût rigoureusement scientifique.

1) *Fréquence avec laquelle on peut déceler le méningocoque dans le rhinopharynx des méningitiques.*

Nous avons pratiqué une centaine d'examen, concernant 49 malades, 17 examens furent positifs, soit une proportion de 34,69 porteurs de germes pour 100 malades. Il s'agissait dans tous ces cas, sans exception, de méningites cérébro-spinales, vérifiées par l'examen bactériologique du liquide céphalo-rachidien.

Il faut distinguer d'une façon absolue les examens, suivant la période de la maladie où ils ont été pratiqués. A la phase aiguë de la méningite, nous avons trouvé 11 fois le méningocoque sur 15 examens, soit dans la proportion considérable de 73,33 p. 100. Dans 4 cas seulement, lesensemencements furent négatifs : un de ces cas négatifs concerne un nourrisson dans le rhinopharynx duquel nous avons pu déceler un diplocoque ayant tous les caractères du diplocoque de Weichselbaum, mais qui n'était agglutiné qu'au dixième par le sérum de Flexner. La culture du méningocoque, isolé du liquide céphalo-rachidien de cet enfant, mourut avant que nous ne pûmes pratiquer l'épreuve de l'agglutination.

Un second cas négatif concerne un nourrisson examiné à une période tardive de sa méningite (forme prolongée); il en est de même pour le troisième cas négatif examiné seize jours après le début de la méningite. Le dernier cas négatif, concerne un grand enfant examiné à une période assez précoce.

Étant données toutes les causes d'erreurs « en moins » qui ont été signalées plus haut, il nous paraît légitime de dire que le méningocoque doit se trouver d'une façon presque constante chez les méningitiques à la période d'état de leur méningite.

2) *Rapidité avec laquelle le méningocoque disparaît en général du rhinopharynx des malades.*

Si au contraire nous étudions les sujets examinés dans la convalescence de leur méningite cérébro-spinale, nous constatons que la proportion est tout à fait différente.

Sur 21 sujets examinés, nous n'avons obtenu que 4 résultats positifs, soit une proportion de 19 p. 100.

Même si, comme il est probable, quelques méningocoques ont échappé à notre recherche, même si notre chiffre de cas négatifs est par conséquent un peu fort, il n'en reste pas moins indéniable que la plupart des sujets, dans la convalescence de leur

méningite, n'ont plus de méningocoques dans leur cavum pharyngé.

Comparons ces constatations à celles qu'ont pu faire différents auteurs.

Flugge (Breslau) ne constate que quatre fois le méningocoque dans les fosses nasales, sur 44 malades ¹. Elser (New-York) six fois sur 22 recherches ², Lingelsheim ne le trouve que 182 fois sur 787 examens, soit 23,12 p. 100 ³. Ces chiffres sont très inférieurs à ceux que nous avons obtenus.

Ceci s'explique aisément par les conditions matérielles où les auteurs se trouvaient pour pratiquer leurs recherches. Le matériel leur était envoyé en général par un médecin traitant et parcourait souvent une grande distance avant de parvenir au laboratoire bactériologique central. Or, on sait combien le méningocoque est un germe délicat. Il est nécessaire de le mettre à l'étuve aussitôt après le prélèvement (pratique que nous avons toujours exactement suivie). Au reste, Lingelsheim insiste bien sur l'importance de ce fait en montrant que, lorsque l'examen est fait dans de bonnes conditions (malade hospitalisé, ensemencement soigneusement pratiqué, mise à l'étuve immédiate), les résultats sont tout différents : sur 49 examens qu'il pratiqua dans ces conditions, 46 fois le résultat fut positif, soit 93,8 p. 100, chiffre supérieur à celui que nous avons pu personnellement obtenir.

La disparition promptement progressive des méningocoques du pharynx est nettement mise en lumière par les tableaux suivants, qui résument sur ce point nos recherches personnelles :

Présence des méningocoques dans le rhinopharynx des méningitiques.

TABLEAU A : D'APRÈS LA DATE PAR RAPPORT AU DÉBUT DE LA MALADIE

1 ^{re} semaine.	78. 33 p. 100
2 ^e semaine.	60. p. 100
3 ^e semaine.	50. p. 100
4 ^e semaine.	25. p. 100
Après le 30 ^e jour.	15. 35 p. 100

1. *Klin. Jahrb.* 1906 Bd 15 H. 2.

2. *J. of med. research.* 1903, tome 14, n° 1.

3. *Loc. cit.*

TABLEAU B : D'APRÈS LA PÉRIODE DE LA MALADIE

Pleine évolution	73. 33 p. 100
Convalescence	19. p. 100
Plus de 15 jours après la guérison	15. 35 p. 100

3) *Persistance prolongée exceptionnelle.*

On doit se demander enfin dans quelle mesure le méningocoque persiste dans le rhinopharynx des sujets guéris.

On se souvient que les typhiques, en général, cessent d'éliminer avec leurs matières le bacille d'Eberth après 15 jours d'apyrexie (Klinger), cependant l'expulsion des germes peut se prolonger bien davantage et l'existence de porteurs chroniques de germes typhiques est acceptée aujourd'hui par la majorité des médecins ¹. De même, le pneumocoque peut persister pendant des mois et des années dans la salive des sujets guéris de pneumonie (60 fois, p. 100), et le bacille de Lœffler, dans la gorge des individus guéris d'angine diphtérique. On pourrait multiplier ces exemples (porteurs de germes cholériques, dysentériques, etc.). Le rhinopharynx des sujets ayant une méningite cérébro-spinale reste-t-il, après leur maladie, un habitat pour le méningocoque?

Nous avons examiné à plusieurs reprises 13 sujets guéris depuis plus de trois semaines d'une méningite cérébro-spinale confirmée, et chez deux sujets seulement nous avons pu constater le méningocoque, soit dans une proportion de 15,35 p. 100.

Dans un cas (fillette Nag... âgée de 8 ans) le méningocoque se trouvait encore en abondance dans le pharynx le 42^e et le 43^e jour après le début d'une méningite soignée à l'hôpital Trousseau dans le service de M. Netter. L'enfant pouvait être considérée comme guérie depuis 21 jours. Nous fîmes à cette enfant des pulvérisations de pyocyanase régulièrement pendant une semaine; neuf jours après le premier examen (52^e jour) l'ensemencement fut négatif. Il en fut de même le lendemain et le surlendemain (53^e et 65^e jours) et nous laissâmes l'enfant quitter l'hôpital Trousseau à ce moment.

Dans le second cas, une fillette de 4 ans, Pauline R..., soignée dans le service de M. Comby à l'hôpital des Enfants Malades avait des méningocoques dans les fosses nasales 67 jours après le début de sa

1. R. Debré, *Lutte scientifique contre la fièvre typhoïde. La Presse médicale* 15 avril 1908, Porteurs de germes et fièvre typhoïde, *ibid.* 9 janvier 1909, et thèse de Faurie, Paris 1908.

méningite. M. Comby la considérait comme guérie depuis 6 semaines. Cet ensemencement positif poussa M. Comby à garder l'enfant dans son service ¹. Nous examinâmes l'enfant à plusieurs reprises, le 70^e, le 80^e et le 120^e jours à partir du début de sa méningite. Le dernier ensemencement fut négatif.

Il n'en est pas moins vrai que le méningocoque est capable de persister un temps fort long dans le pharynx des sujets guéris d'une méningite cérébro-spinale. Lingelsheim a observé un méningitique ayant hébergé ce germe quatre mois durant. Selter ² étudia un sujet ayant encore des méningocoques dans son rhinopharynx au bout de trois mois et demi et deux sujets dont l'examen était encore positif au bout de quatre mois. L'existence de cas de ce genre, quoique exceptionnelle est fort importante à connaître.

Ces différentes observations mettent donc bien en lumière la fréquence, pour ne pas dire la constance avec laquelle le méningocoque se trouve dans le pharynx des sujets atteints de méningite cérébro-spinale, au cours de la phase aiguë de leur méningite.

Ces recherches montrent ensuite que le diplocoque disparaît promptement du carum pharyngé des malades, au cours de la convalescence, puisque, trois semaines après le début de la méningite, sa présence dans le rhinopharynx des malades est absolument exceptionnelle.

Enfin, les quelques sujets qui présentent encore des méningocoques dans leur pharynx au moment de la convalescence, s'ils deviennent des porteurs provisoires de germes (43 jours, 80 jours), deviennent très rarement des porteurs permanents de méningocoques.

Ceci s'explique aisément : le méningocoque n'est pas un organisme résistant comme le bacille d'Eberth, ou le diplocoque de la pneumonie, c'est un germe délicat qui a besoin pour vivre de conditions très spéciales. Dès qu'elles cessent d'être exactement remplies, il meurt : il est vraisemblable que les multiples germes saprophytes de la cavité pharyngée arrivent aisément à le détruire et à le supplanter.

1. Soc. méd. des hôpitaux 17 mai 1909.

2. Klin. Jahrb. B⁴ 28, 1909.

§ II. — La diffusion du méningocoque dans l'entourage du méningitique : les porteurs de germes.

Les malades atteints de méningite cérébro-spinale ne sont pas les seuls sujets qui hébergent dans leur rhinopharynx le diplocoque de la méningite. Cet agent pathogène se rencontre dans le pharynx de sujets sains.

Albrecht et Ghon¹ ont fait les premiers cette importante constatation puis, ensuite Lingelsheim², Westenhoffer³, Ostermann⁴. De multiples travaux ont paru sur cette question ; ils ont, dans l'ensemble, confirmé la découverte d'Albrecht et Ghon, si bien qu'on admet généralement aujourd'hui qu'il existe des sujets sains qui hébergent et répandent autour d'eux ce germe pathogène. Nous avons, en donnant à nos recherches la plus grande extension possible, essayé de préciser cette notion.

Nous diviserons cette étude en trois parties distinctes :

A) Recherche des porteurs de germes dans l'entourage immédiat, familial et domestique des méningitiques.

B) Recherche des porteurs de germes dans une École communale, située en plein foyer épidémique, pendant la récente recrudescence de méningite cérébro-spinale à Paris.

C) Enfin, recherche des porteurs dans le milieu hospitalier : personnel médical et infirmier, enfants atteints d'affections diverses ayant été à l'hôpital en contact avec des méningitiques.

A) *Étude de l'entourage immédiat du malade : profusion familiale et domestique.*

Cette catégorie de sujets examinés comprend les parents de nos petits malades, leurs frères ou sœurs, les enfants des voisins ayant joué avec eux et vécu dans leur compagnie jusqu'au début de leur maladie, parfois jusqu'à l'entrée de l'enfant à l'hôpital. En ville nous

1. *Loc. cit.*

2. *Loc. cit.*

3. *Klin. Jahrb.* XV H. 4.

4. *Deutsche. Med. Woch.* 1906, n° 11.

avons également examiné les servantes qui avaient pu soigner les malades.

Nous avons pratiqué 66 examens dans l'entourage immédiat des malades. Ces 66 examens concernent 20 familles, 15 de ces examens ont été positifs, soit un pourcentage de 22,72 p. 100. On voit avec quelle fréquence le méningocoque peut vivre en saprophyte dans la cavité rhinopharyngée de sujets sains puisque, d'après nos recherches, *près d'un quart des personnes ayant vécu dans l'entourage des malades sont des porteurs de germes.*

Les différents auteurs qui se sont livrés en d'autres temps et en d'autres lieux à des recherches analogues ont obtenu des résultats tout à fait divergents : Lingelsheim sur 514 sujets, en contact avec des malades, trouve 28 porteurs de méningocoques, soit 5,4 p. 100. Ostermann au contraire examinant 24 personnes ayant été au contact avec des malades trouve 17 porteurs de germes, soit le pourcentage très élevé de 70 p. 100. Dieudonné et Haslauer¹ examinent les camarades de chambrée d'un méningitique dans un bataillon bavarois de soldats du train. Sur 89 soldats, 9 sont des porteurs de germes, soit 10 p. 100. Bochalli² examine le bataillon d'un régiment d'infanterie prussienne auquel appartient un soldat atteint de méningite cérébro-spinale. Sur 485 examens, 42 sont positifs, soit 8,6 p. 100. Sur 16 hommes de la chambrée du malade, 10 sont des porteurs de germes, soit 62,5 p. 100. Trautmann³, à Hambourg, trouve dans l'entourage domestique, sur 261 personnes, 24 porteurs de germes, soit 9,2 p. 100. Herford⁴ à Altona, sur 172 personnes vivant auprès de méningitiques, trouve 43 porteurs de germes, soit 25 p. 100. Bruns et Hohn⁵ à Gelsenkirchen, sur 1.786 examens, trouvent 401 porteurs de germes, soit 22,5 p. 100. Dopter⁶ enfin à Évreux examinant les camarades de chambrée des soldats méningitiques, trouve une proportion de 17 porteurs de germes p. 100.

Ces exemples suffisent amplement à montrer quelles différences considérables présentent les statistiques des différents auteurs. Il est facile d'expliquer ces différences en montrant combien de fac-

1. *Central bl. f. Bakt.* 1906, B^d 41.

2. Bochalli, *Thèse* Breslau 1906.

3. Trautmann et Fromme. *Munch. med. Woch.* 1908, n° 15.

4. *Loc. cit.*

5. *Klin. Jahrb.* B^d XVIII.

6. Thèse de Koch, déjà citée.

teurs font varier la dissémination du méningocoque autour du méningitique. Nous allons étudier les principales de ces causes : la période à laquelle est pratiqué l'ensemencement par rapport au début de la méningite, l'âge du sujet, son milieu social, la saison, l'intensité de l'épidémie ¹. Comme ces causes ont varié pour les différents auteurs, il n'est pas étonnant que la plupart d'entre eux n'aient pas eu des résultats comparables à ceux que nous avons obtenus en étudiant, à ce point de vue particulier, l'épidémie parisienne du printemps dernier.

a) *Influence de la date de l'examen : disparition du méningocoque au bout de trois semaines.*

Une condition importante est la date à laquelle on pratique l'examen de l'entourage d'un méningitique, par rapport au début de la méningite.

Ostermann, dès qu'un diagnostic de méningite cérébro-spinale était posé au laboratoire, pratiquait en grande hâte l'ensemencement du rhinopharynx dans l'entourage du malade. D'autres auteurs — Lingelsheim, nous-mêmes — ont attendu un temps plus ou moins considérable suivant les cas ; or, ce facteur est d'une importance capitale. Il suffit d'étudier, en effet, d'un peu près les résultats de nos examens personnels pour voir, que, si on examine l'entourage d'un méningitique trois semaines après le début de la méningite, on a les plus grandes chances de ne plus trouver un seul porteur de germes. Le tableau suivant est bien caractéristique à cet égard :

EXAMEN DANS LES TROIS PREMIÈRES SEMAINES DE LA MÉNINGITE

Nombre de personnes examinées	48
Nombre d'examens positifs	15
Pourcentage : 31, 25 p. 100	

EXAMEN TROIS SEMAINES APRÈS LE DÉBUT DE LA MÉNINGITE

Nombre de personnes examinées	18
Nombre d'examens positifs	0
Pourcentage : 0 p. 100	

La présence du méningocoque dans le rhinopharynx des personnes vivant dans l'entourage du malade est aussi éphémère que

1. Nous avons déjà insisté plus haut sur l'importance des conditions matérielles, dans lesquelles l'examen est pratiqué.

dans le rhinopharynx du malade lui-même : ici encore, le porteur de germes provisoire est la règle, le porteur chronique ou durable, la très grande exception ¹. La date de l'examen explique donc certaines des divergences que nous venons de signaler.

b) *Conditions personnelles : âge — milieu social ; importance des mauvaises conditions hygiéniques.*

Certains facteurs personnels peuvent également être appelés à jouer un rôle, *l'âge* notamment. Trautmann prétend que dans certaines familles la propension à être porteur de germes est assez forte, tous les individus faisant partie de ces familles, enfants et adultes, sont pris au même titre et restent fort longtemps des porteurs de germes. Dans d'autres familles au contraire, il y a peu de porteurs de germes et alors, ce sont seulement les enfants, qui hébergent le méningocoque dans leur rhinopharynx.

L'existence de familles à porteurs de germes n'est pas admise volontiers par les auteurs qui ont fait de nombreux examens et elle ne nous a pas personnellement paru devoir être acceptée, tout au moins à la façon dont l'entend Trautmann, qui ne tient pas compte des conditions sociales, où vivent les différentes familles étudiées.

Il ne nous paraît pas non plus que l'âge joue le rôle que lui accorde cet auteur. En effet, nous avonsensemencé des rhinopharynx d'adultes, de grands enfants, de petits enfants et de nourrissons. Voici les résultats de nos examens.

ADULTES

Porteurs de germes	7
Sujets examinés.	30
Pourcentage : 23, 33 p. 100	

ENFANTS

Sujets examinés	34
Porteurs de germes.	10
Pourcentage : 29, 40 p. 100	

Nous avons donc obtenu le même pourcentage de porteurs de germes chez l'adulte et chez l'enfant.

1. Nous avons simplement envisagé la date par rapport au début de la méningite, or dans certains cas le méningitique, dès les premiers incidents morbides, a quitté son entourage pour entrer à l'hôpital, ou bien il a été isolé dans une

Cette constatation est extrêmement importante : en effet, la méningite cérébro-spinale frappe beaucoup plus volontiers l'enfant que l'adulte. Or, il y a autant de porteurs de germes parmi les adultes que les enfants. On en peut donc conclure que, lorsque le méningocoque a pénétré dans le rhinopharynx des enfants, ceux-ci ont beaucoup plus de chance d'être atteints de méningite cérébro-spinale que les adultes porteurs de germes. Les conditions qui prédisposent à la méningite ne sont pas les mêmes que celles qui prédisposent à être un porteur de germes, comme l'a déjà remarqué Selter.

À la question d'âge, se rattache un point particulier digne d'attention.

Nous avons examiné au point de vue de la présence du méningocoque dans leur rhinopharynx, cinq nourrissons au sein. Chez quatre d'entre eux, le résultat fut positif, il est vraisemblable que le cinquième examen aurait été positif s'il avait pu être répété, mais l'enfant mourut après quelques jours de séjour à l'hôpital. Dans le rhinopharynx des mères nourrices vivant avec leur enfant et continuant à l'allaiter dans les chambres d'isolement de la crèche (Hôpital Trousseau), le méningocoque fut décelé quatre fois sur cinq. Le seul cas négatif de cette catégorie concerne une mère, ayant amené tardivement son enfant à l'hôpital (47 jours après le début de la méningite). L'enfant avait encore à ce moment des méningocoques dans son rhinopharynx, il est vraisemblable que le germe avait eu le temps de disparaître du rhinopharynx de la mère.

Cette loi générale que la mère et son nourrisson ont dans le rhinopharynx la même flore microbienne s'applique donc exactement au méningocoque.

Le *milieu social*, le genre de vie, les conditions hygiéniques de l'existence, jouent incontestablement un rôle capital dans la propagation du méningocoque de Weichselbaum. Les différents auteurs que nous avons cités ont pratiqué leurs investigations dans les milieux les plus différents et ce facteur n'est pas à négliger pour expliquer les divergences de leurs résultats. Rien ne montre avec plus de

chambre, dans d'autres cas il est resté au milieu de ses parents, de ses frères et sœurs, sans qu'aucune mesure hygiénique ait été prise. Quelquefois, au bout de trois semaines, le méningitique était mort ou guéri de sa méningite cérébro-spinale et cependant on pouvait trouver dans son entourage des porteurs de germes ; sur 23 examens entrant dans cette dernière catégorie, 6 furent positifs.

netteté l'influence de ces facteurs sociaux que les faits personnels qui suivent.

FAMILLES AISÉES

Sujets examinés.	43
Porteurs de germes.	2
Pourcentage : 45. 38 p. 100	

FAMILLES PAUVRES

Sujets examinés.	51
Porteurs de germes.	16
Pourcentage : 31. 39 p. 100.	

Nous avons examiné 13 sujets « en ville » appartenant à quatre familles différentes. Sur ces 13 sujets il y eut 2 porteurs faisant partie de deux familles différentes (M. M., père d'un de nos malades, Mlle Suzanne P... fille d'une de nos malades), soit la proportion de 15, 38 p. 100.

D'autre part, nous avons examiné 24 familles pauvres comprenant 51 sujets, 16 de ces personnes étaient des porteurs de germes, ce qui correspond sensiblement à plus du double de la proportion précédente (31, 39 p. 100). La différence est donc évidente. A quoi l'attribuer ? Aux mauvaises conditions hygiéniques, à l'état de moindre résistance de sujets médiocrement nourris et mal soignés, au manque de propreté, à la promiscuité enfin ? Ce dernier facteur jouant sans doute le plus grand rôle, mais tous se trouvaient réunis, comme nous avons pu le constater chez la plupart des sujets examinés par nous, qui vivaient à Saint-Denis dans un état de misère profonde.

On peut donc conclure que la *situation sociale* joue un rôle considérable dans la question qui nous occupe. *Les familles pauvres nombreuses, vivant dans une promiscuité étroite comptent deux fois plus de porteurs de germes que les familles aisées, vivant dans de bonnes conditions hygiéniques.*

c) *Rôle de la saison et rapport entre l'intensité de l'épidémie et le nombre des porteurs de germes, dans l'entourage de chaque malade.*

La saison où les recherches ont été pratiquées est un facteur important. Les cas de méningite cérébro-spinale sporadique sont plus nombreux au printemps qu'en toute autre saison ; lorsque la ménin-

gite cérébro-spinale présente une recrudescence dans un pays, cette recrudescence se manifeste au printemps. Or précisément, le nombre des sujets porteurs de méningocoques dans l'entourage des méningitiques augmente aux mois de mars et d'avril pour diminuer les mois suivants.

Les recherches de Bruns et Hohn, d'une part, et les nôtres d'autre part, mettent très nettement ces faits en lumière. Nous ne faisons que signaler ici cette notion que nous étudierons complètement plus loin.

Enfin, l'importance même de l'épidémie est un facteur capital. Ceci demande quelques explications. On constate, lorsque décroît une épidémie, que le nombre des porteurs de germes diminue, — il vaudrait mieux dire d'ailleurs : quand le nombre des porteurs de germes diminue, l'épidémie décroît — inversement, si autour d'un cas considéré comme sporadique on constate un nombre de porteurs considérable, on aura à craindre une recrudescence prochaine de la méningite cérébro-spinale.

A Hambourg, en 1907, le pourcentage des porteurs de germes dans l'entourage des méningitiques est faible (9, 6 p. 100), or les cas de méningite cérébro-spinale sont peu nombreux (on compte 93 cas pour toute la ville et les environs). En Westphalie, au contraire, l'épidémie de 1904-05 fait de terribles ravages, frappant plus de 3.000 personnes, en tuant 2.000 : on trouve dans l'entourage de chaque méningitique le chiffre considérable de 32 porteurs pour 100 personnes. A Paris enfin où la méningite fut plus intense qu'à Hambourg et moins terrible qu'en Westphalie, nous avons trouvé 22,72 p. 100 de porteurs de germes dans l'entourage de nos malades.

De toutes ces recherches on peut conclure : 1° la profusion du méningocoque dans l'entourage immédiat du méningitique est extrême. 2° De nombreuses conditions influent sur cette dissémination. 3° Les plus importantes sont la situation sociale du milieu contaminé et la saison. 4° L'intensité de l'épidémie est proportionnelle au pourcentage des porteurs de germes.

Au cours de la récente épidémie parisienne, nous avons trouvé qu'en moyenne, sur cent personnes saines vivant au contact d'un méningitique et examinées suffisamment tôt, 22 hébergeaient le méningocoque dans leur rhinopharynx.

B) *Étude d'une École communale située dans un foyer épidémique pendant la récente recrudescence de méningite cérébro-spinale à Paris (mars 1909). Un quart de l'effectif scolaire est composé par des porteurs de germes.*

Pendant le courant du mois de février et de mars dernier, se présentèrent à l'hôpital Trousseau un chiffre inusité d'enfants atteints de méningite cérébro-spinale. Un grand nombre d'entre eux habitaient la Plaine Saint-Denis. Une enquête faite sur place par M. Netter ne tarda pas à montrer l'existence d'un véritable foyer épidémique : du 4 février au 2 mars, 10 cas, dont 5 mortels, purent être retrouvés. Ils concernaient tous des enfants vivant dans le même quartier, au milieu duquel est située une École communale, qu'avait fréquentée la plupart des petits méningitiques. Un des enfants, ne fréquentant pas l'école, avait une sœur qui s'y rendait. Deux autres jouaient fréquemment ensemble dans une maison amie, où ils rencontraient trois enfants, fréquentant cette même école.

M. Netter, en rapportant ces faits à l'Académie de Médecine¹, émit l'hypothèse que cette école communale jouait sans doute un rôle important dans la propagation de l'épidémie de méningite à la Plaine Saint-Denis. Nous avons doncensemencé le rhinopharynx d'un certain nombre d'enfants fréquentant cette école. M. le Dr Legroux, à qui M. Netter demanda de collaborer à cette enquête, pratiqua de très nombreux examens de son côté, M. Netter communiqua les résultats de nos recherches à l'Académie de Médecine.

L'ensemble des recherches pratiquées par le Dr Legroux et nous-mêmes, concernait 231 enfants, c'est-à-dire un peu plus du quart de l'effectif de ce groupe scolaire (École primaire et Asile infantile) qui est fréquenté par 800 enfants environ. Nous trouvâmes 49 porteurs de germes sur ces 231 enfants examinés, soit 21,21 p. 100.

ENFANTS DE L'ÉCOLE DE SAINT-DENIS.

Sujets examinés	231
Porteurs de germes.	49
Pourcentage : 21,21 p. 100	

Quoique nous n'ayons pu examiner qu'une certaine partie des

1. *Bulletin de l'Académie de Médecine*, 9 mars et 4 mai 1909.

enfants fréquentant cette école, nous croyons que notre pourcentage n'est pas sans valeur.

Un certain nombre de ces enfants porteurs de germes, sont les frères ou sœurs des méningitiques (dont quelques-uns d'ailleurs sont morts au moment de l'examen). D'autres habitent la même maison, certains sont les voisins de classe, les camarades de jeu des enfants que l'enquête a révélés comme ayant eu une méningite cérébro-spinale. Enfin, un certain nombre de ces porteurs de germes n'ont eu avec les malades aucun rapport direct. Le germe leur a donc été transmis par l'intermédiaire des précédents.

La transmission du méningocoque d'enfant sain à enfant sain, fréquentant la même école, nous explique la profusion du méningocoque dans cette école et nous fait comprendre quel rôle peut jouer l'École dans la propagation de la maladie.

C) *Étude du personnel hospitalier soignant les méningitiques.*

Rareté extrême des porteurs de germes dans ce milieu.

Enfin, un dernier ordre de recherches pouvait être intéressant, il concernait le personnel hospitalier donnant ses soins aux méningitiques: le service du Dr Netter à l'Hôpital Trousseau, à partir du mois de février 1909, fut réservé aux enfants atteints de méningite cérébro-spinale. Il contenait de nombreux malades, dont la plupart étaient des porteurs de germes.

Nous avonsensemencé tous les élèves du service, 7 externes et internes: tous les résultats furent négatifs: or nous passions tous notre matinée entière auprès des malades, nous pratiquions des ponctions lombaires et nos mains, nos blouses étaient fréquemment souillées par des liquides céphalo-rachidiens, riches en méningocoques.

A la crèche, le personnel infirmier semblait particulièrement exposé: il était en effet occupé aux soins incessants de nourrissons, dont 5 sur 6 étaient alors des porteurs de germes et dont 2 étaient atteints d'un coryza méningococcique fort intense, comme on le verra plus loin. Or, ni la surveillante, ni les infirmières ne furent trouvées porteuses de germes. Plus tard nous fîmes l'ensemencement du rhinopharynx d'une autre infirmière (la Surveillante du service du Dr Comby). Cette Surveillante, au moment même de notre

examen, soignait plusieurs enfants atteints de méningite cérébro-spinale, dont l'un était porteur de germes. Cet examen fut encore négatif.

Nous avons également examiné à la même période 8 enfants atteints d'affections diverses qui n'avaient pu être immédiatement dirigés dans d'autres hôpitaux, au moment où le service de M. Netter fut évacué pour être réservé aux sujets atteints de méningite cérébro-spinale. Sur ces 8 enfants, une fillette seule Debell... Marie, fut trouvée à un examen (5 avril) porteuse de germes. Peu de jours après, le méningocoque avait disparu de son pharynx. Cette enfant atteinte de péritonite tuberculeuse, avait pu circuler dans les salles et approcher des enfants atteints de méningite cérébro-spinale.

SUJETS VIVANT A L'HÔPITAL

Élèves du service	7	Porteurs de germes	0
Personnel infirmier	4	Porteurs de germes	0
Enfants vivant à l'hôpital.	8	Porteurs de germes	1
Sujets examinés	19	Porteurs de germes	1

Pourcentage : 5 p. 100.

Ainsi, parmi tout le personnel hospitalier examiné, il n'y eut pas un porteur de germes. Sur 19 personnes vivant à l'hôpital au contact des méningitiques, une seule est porteuse de germes.

Lingelsheim, Bochalli, Dopter, ont fait des constatations analogues. Ce n'est pas à dire que les médecins ne puissent s'infecter, mais c'est en général en soignant les malades de ville qu'ils deviennent des porteurs de méningocoques.

Ainsi, dans les milieux hospitaliers où les précautions antiseptiques sont prises d'instinct par chacun de nous, le nombre des porteurs de germes est à peu près nul.

§ III. — Rareté des porteurs chroniques de méningocoques.

Il est extrêmement difficile de préciser combien de temps le porteur de germes garde le méningocoque dans son rhinopharynx, car, sauf les cas très rares où le moment du contagement peut être précisé, nous n'avons comme repère initial que la date du premier examen. Nous avons déjà vu, en étudiant la diffusion du méningocoque dans

l'entourage du malade, que trois semaines après le début de la méningite, les sujets vivant autour du méningitique n'ont plus, en règle générale, de méningocoques dans leur pharynx.

On est donc porté à admettre que ces sujets ne gardent pas plus longtemps le méningocoque dans leurs fosses nasales, que ne fait le méningitique lui-même. Nous avons fait à ce propos des examens répétés chez plusieurs sujets et pu constater la disparition du méningocoque :

Chez la fillette atteinte de péritonite tuberculeuse vivant dans le service de M. Netter à l'Hôpital Trousseau, pendant l'épidémie, (Debell... Marie), lesensemencements sont positifs le 5 avril, négatifs le 7 et le 9 avril.

L'ensemencement du rhinopharynx du D^r N... donne une culture presque pure de méningocoques le 15 mars, cet ensemencement est négatif le 30 mars, négatif à nouveau le 24 avril.

L'ensemencement du rhinopharynx du D^r F... est positif le 22 juillet, le 26, le 28 également, négatif le 2 et le 16 août.

Chez la fillette Suzanne F..., ensemencement positif le 22 et le 24 juillet, négatif le 26 juillet, le 2 août et le 16 août.

Examen de M. M... : ensemencement positif le 24 avril, négatif le 29 mai.

Jacques Schwert..., (frère d'un malade entré à l'Hôpital Trousseau avec une méningite foudroyante le 2 avril) est examiné le 20 avril. L'ensemencement est négatif. Examiné à nouveau le lendemain 21, l'ensemencement est positif, il est à nouveau négatif les 23 et 24 avril.

Ainsi, réexaminés de quelques jours à un mois après la constatation du méningocoque dans leur pharynx, les porteurs de germes se montrent en général débarrassés.

Nous avons continué à ce propos notre enquête à l'École de Saint-Denis et nous avons pu les 23 et 25 juillet derniers examiner à nouveau la plupart des enfants que le D^r Legroux et nous-mêmes avions reconnu, au mois de mars, être des porteurs de germes. Nous avons examiné également quelques enfants ayant été au printemps en contact avec des méningitiques et chez qui la présence du méningocoque dans le rhinopharynx avait pu nous échapper. Nous avons examiné en tout 55 enfants, aucun des résultats de cet examen ne fut positif.

Ainsi, aucun des porteurs de germes que nous avons pu suivre n'est resté un porteur chronique ou durable de méningocoques. L'existence de porteurs durables de méningocoques n'ayant jamais eu de méningite cérébro-spinale n'en est pas moins absolument indéniable et plusieurs auteurs ont observé des sujets ayant encore des méningocoques dans leur rhinopharynx, au bout de trois mois, trois mois et demi (Selter), quatre mois et demi (Stuhlen), cinq mois (Ghon), sept mois (Selter).

Donc, pour les porteurs de germes sains, on peut faire la même constatation que pour les malades ayant des méningocoques dans leur rhinopharynx : prompt disparition en général, existence rare de porteurs chroniques.

On est amené à considérer que les rares porteurs chroniques de germes, hébergeant le méningocoque pendant de longues périodes, fournissent en quelque sorte au germe pathogène un asile pendant les saisons où il ne peut diffuser. Ils conservent ainsi la semence de l'infection jusqu'à ce qu'elle ait trouvé un terrain et des conditions générales, favorables à son développement.

CHAPITRE II

LE MÉNINGOCOQUE ET L'ORGANISME DU PORTEUR DE GERMES.

LE MÉNINGOCOQUE ET SON ACTION SUR LE RHINOPHARYNX

§ I. — *Le porteur de méningocoques.*

A) Le porteur de germes sain (aucun trouble général, ni local).

Le porteur de germes peut être atteint d'une infection méningococcique locale : catarrhe léger, coryza intense, angine plus rarement.

Répartition exacte des germes dans les différentes parties des premières voies.

B) Phénomènes d'infection générale : fièvre, malaises. Relations entre ces manifestations morbides atténuées et les infections graves scepticémiques ou méningitiques.

C) L'avenir lointain du porteur de germes.

§ II. — *Le rhinopharynx du méningitique.*

État du rhinopharynx à la période aiguë de la méningite.

Le coryza préméningitique.

Il existe un coryza secondaire tardif postméningitique qui n'a pas encore été signalé. Sa constatation chez l'homme. Sa reproduction expérimentale chez l'animal. Son intérêt au point de vue de la connaissance des voies de pénétration du méningocoque dans les méninges. Son importance au point de vue épidémiologique.

§ I. — **Le porteur de méningocoques.**

Le méningocoque est donc hébergé par un certain nombre de personnes, n'ayant pas de phénomènes méningés. Il importe de savoir s'il est capable de déterminer, chez ces sujets, des désordres locaux et — toute méningite cérébro-spinale mise à part — des modifications de l'état général.

A) *Le porteur de germes sain. Infection méningococcique locale.*
Répartition exacte des germes dans les différentes parties
des premières voies.

Le porteur de germes non méningitique mérite souvent d'être nommé *porteur sain de méningocoques*; il ne présente en effet, au moment où l'on pratique l'examen, aucun trouble de l'état général, aucune modification locale, tout au moins aucune modification que puissent déceler nos simples investigations. Il ne nous paraît pas impossible cependant, qu'en examinant au miroir la région rhinopharyngée, on ne puisse arriver à trouver une modification pathologique légère, appréciable sans doute pour un œil exercé.

En dehors de ces cas, où le médecin ne constate aucune modification du cavum pharyngé, et où le malade, ne se sentant nullement incommodé, est fort étonné d'apprendre qu'il héberge un microbe pathogène, il en est d'autres où l'on peut constater un catarrhe du rhinopharynx.

Le tampon de coton qui a pénétré dans cette région quand on a pratiqué l'ensemencement, revient chargé d'une sécrétion visqueuse, mucopurulente, anormalement abondante. Cette circonstance est à notre avis la plus fréquente. Si le tampon revient peu humecté, on a moins de chance de trouver le méningocoque dans les cultures que dans le cas contraire.

Plus rare chez le porteur de germes, mais extrêmement intéressant à connaître, est le coryza spécifique, méningococcique. Il est caractérisé par des sensations d'enchifrènement, de picotement au niveau de la muqueuse rhinopharyngée, par un écoulement nasal mucopurulent extrêmement visqueux, comme toutes les sécrétions que provoque le méningocoque. Il ne s'accompagne ni de laryngite, ni de trachéobronchite, parfois d'un peu de céphalée et de malaise général. La fièvre est exceptionnelle. Ce qui caractérise ce coryza, c'est que le mucopus contient presque exclusivement du méningocoque. On peut l'y déceler parfois en cultures pures.

La durée du coryza n'est pas en général très longue et ne dépasse pas une semaine dans la majorité des cas. Il arrive cependant que l'écoulement nasal se prolonge plusieurs semaines.

Il arrive que les porteurs de germes n'aient pas de coryza, mais se

plaignent de picotements au niveau de la gorge, de douleurs dans la région des amygdales et des piliers, de gêne dans la déglutition. Lorsqu'on les examine, on constate que les amygdales palatines sont rouges et tuméfiées. Ces faits sont peu fréquents, ce qui s'explique par la localisation élective du méningocoque au niveau du cavum pharyngé.

L'étude de ces différentes manifestations morbides des premières voies, dues au méningocoque, nous conduit à préciser le siège exact de cet agent pathogène. Autrefois, lorsque l'idée de contagion de la méningite cérébro-spinale par les sécrétions nasales fut émise, on cherchait à déceler le méningocoque en ensemençant la muqueuse nasale proprement dite, soit en faisant pénétrer dans le nez un tampon de coton, soit en projetant dans la narine à l'aide d'une pipette un peu d'eau distillée que la même pipette aspirait ensuite. Nous avons pratiqué desensemencements par ce dernier procédé, en petit nombre il est vrai : nos résultats furent toujours négatifs.

Westenhöffer et Lingelsheim se disputent le mérite d'avoir montré que c'était le cavum rhinopharyngé qu'il fallait explorer au point de vue bactériologique et qu'une seule bonne voie était offerte, la voie buccale. Depuis, tous les auteurs ont pratiqué leursensemencements en cette région et ont suivi la technique indiquée, il n'en est pas moins intéressant de voir si, en quelque autre endroit des premières voies, on peut rencontrer le méningocoque avec fréquence.

Nous l'avons cherché, chez des porteurs de germes, dans la salive par ensemencement direct, dans la région antérieure et la région postérieure des fosses nasales en faisant pénétrer par la narine un petit tampon monté. Quelques auteurs ont pratiqué des recherches analogues, notamment Ostermann. Les recherches de cet auteur concernent trois personnes, nous avons étudié au même point de vue deux nourrissons et un jeune garçon.

La lecture des tableaux ci-joints suffit à entraîner la conviction : c'est le rhinopharynx et la partie postérieure des fosses nasales qui forment le repaire du méningocoque et c'est de cette région qu'il part pour se répandre avec une abondance plus ou moins grande dans les sécrétions nasales et dans la salive même. La constatation que nous avons pu faire, dans un cas isolé, de sa présence dans la salive n'est pas sans présenter un certain intérêt au point de vue du mode de la contagion ; nous insisterons sur ce fait plus loin.

LOCALISATION EXACTE DES GERMES.

N° du cas.	R. DEBRÉ			OSTERMANN		
	I	II	III	I	II	III
Rhinopharynx . . .	++	++	+	++	++	++
Amygdales palatines	++	0	0	0	0	0
Fosses nasales parties						
antérieures	+	0	0	+	0	0
Fosses nasales parties						
postérieures	+	++	0	+	0	0
Salive.	+	0	0			

B) *Phénomènes d'infection générale.*

Dans quelques cas, les phénomènes locaux peuvent être absents ou n'être qu'au deuxième plan et le sujet présente surtout des troubles de l'état général.

La fillette Debell... Marie vivant dans les salles de l'Hôpital Trousseau et qui était devenue une porteuse de germes, présenta, les jours qui suivirent l'examen¹ et seulement à ce moment, des accès fébriles avec malaise intense sans coryza et sans angine. Comme cette fillette était atteinte de péritonite tuberculeuse, bien que notre impression fût qu'il ne s'agissait pas de fièvre bacillaire, nous ne pouvons pas éliminer délibérément cette cause possible de confusion et il nous faut contrôler ce fait par d'autres constatations.

Wollenwiller² (de Dusseldorf) raconte que tous les porteurs de germes examinés par lui furent, dans les jours ou les semaines qui suivirent l'examen, plus ou moins malades, sans qu'aucun présentât de phénomènes méningés.

Nous possédons à cet égard un document des plus intéressants. C'est le rapport que, sur notre demande, voulut bien nous faire le Directeur de l'École de St-Denis. Il nous signale qu'un très grand nombre de porteurs de germes ont été absents plusieurs jours pendant les mois de février, mars et avril³. La cause de l'absence des

1. Le tamponnement du rhinopharynx que nous fîmes pour pratiquer l'ensemencement en traumatisant la région, a pu jouer un certain rôle dans l'apparition des phénomènes fébriles.

2. *Klin. Jahrb.* XVII 1.

3. Nous ne tenons pas compte des enfants éloignés de l'école par ordre ou retenus à la maison par les parents, qui craignaient l'épidémie.

enfants fut un rhume ou une grippe. D'autres enfants, parmi les porteurs de germes, n'ont pas manqué l'école mais presque tous ont été souffrants, mal à leur aise pendant quelques jours, certains se sont plaints de céphalée, d'autres ont eu des accès fébriles passagers. Ces faits sont intéressants. On connaît en effet les méningites cérébro-spinales frustes et abortives et l'on sait combien il faut être prévenu pour ne pas méconnaître leur symptomatologie si ébauchée, on connaît aussi des cas de méningococcémies subaiguës, plus ou moins graves qui ne s'accompagnent pas de méningite. Il est impossible de ne pas rattacher les uns aux autres ces différents faits et de ne pas songer à la possibilité d'une série de manifestations morbides intermédiaires entre les coryzas et les pharyngites à méningocoques des porteurs de germes, les troubles vagues de l'état général, d'une part, et d'autre part les méningites frustes et abortives, les méningococcémies plus ou moins atténuées.

C) *L'avenir lointain du porteur de germes.*

On est conduit à se demander quel est l'avenir lointain du porteur de germes : une infection légère par le méningocoque n'immunise-t-elle pas contre une atteinte plus grave, une pharyngite à méningocoques, qui ne s'est pas immédiatement compliquée de méningite, ne vaccine-t-elle pas contre une méningite ultérieure?

Il est extrêmement difficile de répondre à cette question délicate. Aucun des porteurs de germes que nous avons pu découvrir n'a été atteint par la suite de méningite cérébro-spinale.

De même Lingelsheim put suivre pendant un certain temps cent porteurs de germes; aucun n'eût de méningite. Selter fit la même constatation pour tous les porteurs de germes découverts dans la ville de Bonn.

Par contre, Stuhlen¹ a observé un porteurs de germes qui quitta un pays contaminé par la méningite cérébro-spinale, pour une contrée saine, quatre mois et demi après la première constatation du méningocoque dans son pharynx, il eut une méningite cérébro-spinale. Bruns et Hohn ont étudié un garçon de treize ans, frère d'un méningitique et porteur de méningocoques au moment de la

1. Cité par Bruns et Hohn.

maladie de son frère, qui eut une méningite deux mois et demi après la mort de son frère. Bochalli rapporte l'histoire d'une infirmière venue de Breslau (pays contaminé) à Davos (pays sain); 17 jours après son arrivée à Davos, elle fut atteinte de méningite cérébro-spinale. Il n'y avait pas à Davos dans son entourage de porteur de germes.

Ainsi, l'infection pharyngée passagère n'empêche pas l'éclosion d'une méningite ultérieure.

§ II. — Le rhinopharynx du méningitique.

L'aspect du rhinopharynx est assez variable chez les méningitiques. Assez souvent, nous avons noté une sécheresse extrême avec rougeur plus ou moins accentuée de la paroi postérieure du pharynx, du voile et de la muqueuse nasale. Dans les formes graves surtout, la muqueuse est très sèche, recouverte de croutelles plus ou moins épaisses; sur la paroi pharyngée postérieure on aperçoit des glaires mucopurulents desséchés.

Dans certains cas, il existe un coryza rappelant le coryza méningococcique des porteurs de germes que nous venons de décrire.

Au cours même de la méningite cérébro-spinale, ce coryza n'est pas d'une extrême fréquence, mais si l'on interroge les malades on apprend, dans un certain nombre de cas, que le début de la méningite aiguë a été précédé par des phénomènes de coryza. Le coryza préméningitique est assez connu et il est inutile d'insister davantage sur son importance. Il existe également un coryza consécutif à la méningite cérébro-spinale. Nous l'avons observé dans un nombre de cas relativement restreint il est vrai, mais avec une netteté absolue. Ce coryza secondaire n'a pas encore été décrit.

La fillette Pauline R... soignée par le Dr Comby, qui resta si longtemps porteuse de méningocoques, n'avait pas de coryza au mois de février lorsqu'elle eut sa méningite cérébro-spinale; mais dans le courant de mars et jusqu'à la fin du mois d'avril elle eut un coryza extrêmement intense. Le nourrisson Jean Jiar... dont la méningite cérébro-spinale date du début d'avril, présentait dans le courant du mois de mai un coryza d'une singulière intensité. La petite Marthe K... atteinte de méningite cérébro-spinale en juin, présentait un coryza intense au mois de juillet qui dura jusqu'en août.

Le coryza postmningitique est donc assez durable (1 mois, 2 mois) et se rencontre précisément chez les sujets, qui après leur méningite, restent des porteurs durables de méningocoques.

On peut rapprocher des coryzas postmningitiques de l'homme deux constatations intéressantes, faites l'une chez des singes par Flexner, l'autre chez un chien par nous-mêmes. Voici notre expérience personnelle :

Le 1^{er} juin nous inoculons à un grand chien de 14 kilos une certaine quantité de méningocoques dans la cavité rachidienne (par rachicentèse sous-occipitale). L'animal présente des accidents mningés et des troubles généraux le lendemain 2 et le surlendemain 3 juin, puis, ces phénomènes s'atténuent et le 8 juin l'animal n'a plus qu'un certain degré d'hyperexcitabilité cutanée. Mais on constate à partir de ce moment un coryza des plus intenses : plusieurs fois par minute, l'animal éternue violemment. Ce coryza persiste fort longtemps. Le 17 juin, avec un état général excellent et sans avoir la moindre fièvre, le chien a toujours un coryza aussi accentué. A ce moment nous ensemençons les sécrétions nasales de l'animal et nous y constatons avec abondance des méningocoques. Peu de jours après, ce coryza diminuait et les ensemencements pratiqués le 25 et le 26 juin furent négatifs. Nous ne pouvons supposer que l'animal prit la contagion du méningocoque dans le laboratoire, où ce microbe aurait pu se trouver car, dès l'injection intrarachidienne faite, le chien avait été placé en plein air dans une cage du chenil, situé fort loin du laboratoire. Nous pensons donc qu'il s'agit d'un coryza secondaire analogue à celui que nous venons de décrire chez l'homme et il nous paraît vraisemblable que le méningocoque a gagné directement, venant de la cavité crânienne, le rhinopharynx et les fosses nasales ¹.

Flexner a constaté chez les différents singes auxquels il avait donné des méningites cérébro-spinales expérimentales par injection intrarachidienne de cultures, une rougeur anormale de la muqueuse pituitaire. Faisant des ensemencements au niveau de cette muqueuse, il a pu déceler des méningocoques abondants.

Ainsi, le méningocoque qui pénètre d'abord dans le rhinopharynx

1. Chez d'autres chiens, auxquels nous avons donné une méningite expérimentale par le même procédé, nous ne pûmes déceler le méningocoque dans le nez, les animaux n'avaient d'ailleurs pas de coryza.

pour gagner les méninges, est capable de gagner secondairement le rhinopharynx en venant des espaces sous-arachnoïdiens.

Sur la voie qu'il a suivie, les interprétations sont variables avec les auteurs et les nombreuses discussions qu'a soulevées le mode d'envahissement des méninges par le diplocoque de Weichselbaum n'ont pas résolu les difficultés du problème. Nous nous bornerons donc à signaler les faits cliniques ou expérimentaux que nous avons pu constater à ce sujet et dont on vient de lire le compte rendu : l'existence d'un coryza secondaire à la méningite chez l'homme et l'animal ne nous paraît pas dépourvue d'intérêt et ce fait nous paraît sans aucun doute en faveur de *l'infection par contiguïté, à travers la lame criblée de l'etmoïde*.

Le coryza secondaire présente un autre intérêt : en effet, le méningitique, au cours de la phase aiguë de sa maladie, reste confiné au lit et ne peut infecter que son entourage immédiat. Au contraire, avant l'apparition des phénomènes méningés, il a pu contaminer déjà maintes personnes, surtout s'il a présenté un coryza préméningitique. Après la guérison de sa méningite, s'il est atteint du coryza secondaire que nous venons de décrire, il diffusera autour de lui le germe pathogène et jouera véritablement le rôle d'un semeur de méningocoques.

CHAPITRE III

CONCLUSIONS

I. — *Les Objections.*

On peut faire à l'ordre de recherches que nous venons d'exposer, trois objections, à savoir :

Le méningocoque de Weichselbaum n'a pas une spécificité étroite.

Le méningocoque est un saprophyte banal de rhinopharynx.

Le méningocoque du rhinopharynx n'a aucune virulence.

Réponse à ces trois objections. Virulence d'un méningocoque isolé des fosses nasales démontrée expérimentalement.

§ II. — *Le rhinopharynx, seul repaire du méningocoque.*

Le rhinopharynx est non seulement le principal, mais le seul repaire du méningocoque.

Infection par inhalation. Existence de porteurs sains intermédiaires entre deux malades.

Cas où on peut déceler le porteur sain intermédiaire.

En règle générale, il y a un nombre considérable de porteurs sains intermédiaires.

§ III. — *Les notions anciennes sur l'épidémiologie de la méningite cérébro-spinale.*

Les résultats des recherches récentes s'accordent parfaitement avec les notions anciennement connues et les expliquent fort bien.

Il existe des porteurs sains répandus de par le monde.

Le méningocoque diffuse sous l'influence de conditions saisonnières et cosmiques.

§ IV. — *Conclusions pratiques.*

La recherche des porteurs de germes. Difficultés de cette recherche. Mesures à prendre vis-à-vis des porteurs. Difficultés nombreuses.

Traitement de l'infection pharyngée. Nous manquons de moyens très efficaces.

Les données du problème sont connues. La solution en est malaisée.

§ I. — Les objections.

L'étude analytique des faits qu'on vient de lire conduit à supposer la constance d'une infection pharyngée précédant la méningite cérébro-spinale, et aussi l'existence de sujets sains hébergeant le méningocoque dans leur pharynx et servant d'intermédiaires entre les malades. Avant de préciser et d'affirmer cette conclusion, il faut écarter trois objections préalables que l'on pourrait faire à l'ordre de recherches que nous venons de poursuivre.

Première objection : On peut penser que le méningocoque de Weichselbaum, rigoureusement défini comme nous l'avons fait plus haut, n'est pas un germe étroitement spécifique, tant il est proche des différents diplocoques dont on a signalé la présence dans le cavum pharyngé. Les épreuves par lesquelles nous avons défini le méningocoque (agglutination et fermentation des sucres) ne sont-elles pas trop absolues, arbitraires même, dans une certaine mesure, puisque des germes capables de provoquer des méningites cérébro-spinales ne présentent pas toujours les propriétés d'agglutination et de fermentation que nous avons considérées comme caractéristiques?

Cette question, intéressante au point de vue de la pathologie générale, touche aux plus délicats problèmes de la biologie, mais nous devons la supposer pratiquement résolue dans le sens que nous avons indiqué : en effet, chaque germe pathogène, dont les caractères sont bien définis et l'action sur le corps humain bien connue, est entouré, en quelque sorte, d'une véritable famille de germes presque semblables à lui. S'il est permis, au point de vue d'une classification botanique, de les rapprocher les uns des autres, nous devons, dans la pratique, les distinguer formellement : entre le bacille de Loeffler, agent pathogène de la diphtérie, et les bacilles pseudo-diphtériques, que de ressemblances ! Entre le bacille d'Eberth et le colibacille, des groupes intermédiaires établissent une transition presque insensible. On pourrait multiplier ces exemples. Quelles que soient donc nos idées théoriques personnelles sur la spécificité microbienne, nous ne devons pas confondre le méningocoque avec les germes voisins, mais au contraire en préciser et en approfondir pour ainsi dire les différences.

Deuxième objection : Si le méningocoque est aussi fréquemment trouvé dans le rhinopharynx des méningitiques et de leur entourage, n'est-il pas répandu à profusion dans le rhinopharynx de la plupart des individus sains, dont il serait l'hôte, en général inoffensif, comme certains streptocoques vivent dans la salive et le colibacille dans l'intestin de l'homme? Il est facile de répondre à cette objection en lisant simplement les protocoles de nos recherches. Examinés au mois de mars, ni le personnel infirmier, ni le personnel médical de l'Hôpital Trousseau n'ont de méningocoques dans leur pharynx. Au mois de juillet, nous examinons 55 enfants de l'école de Saint-Denis, pas un n'est porteur de germes. Chez la plupart des sujets examinés par nous, le méningocoque ne reste pas dans le rhinopharynx au delà d'un court espace de temps. Au reste, Lingelsheim, Bochalli, Fraser et Comrie, Ostermann, ont examiné un grand nombre de personnes saines en dehors des foyers épidémiques et n'ont jamais trouvé de porteur de germes.

Par contre, Kolle et Wassermann examinèrent 114 personnes à Berlin. Cette ville, éloignée des foyers épidémiques de la Silésie et des provinces rhénanes, était à ce moment à peu près indemne de méningite cérébro-spinale. Sur ces 114 personnes bien portantes ou atteintes d'affections diverses, deux furent trouvées porteuses de germes. L'enquête montra que l'un des porteurs de germes venait de perdre un enfant de méningite et que l'autre porteur de germes était atteint d'une méningite cérébro-spinale fruste. Kutscher, en 1906, examina de son côté 56 personnes à Berlin, n'ayant eu aucun rapport avec des sujets atteints de méningite cérébro-spinale, et il trouva quatre porteurs de germes. L'année suivante, en collaboration avec Hubener, il examina 400 soldats dans un régiment où il n'y avait pas eu un seul cas de méningite cérébro-spinale, et il trouva 8 porteurs de méningocoques.

Ces faits ne doivent pas nous étonner. Nous avons vu que certains sujets, après s'être infectés auprès d'un méningitique ou d'un autre porteur de germes, peuvent devenir des porteurs durables ou chroniques de méningocoques. Ils forment une véritable catégorie de porteurs de germes sporadiques. Leur existence ne permet pas de dire que le méningocoque est un hôte banal du rhinopharynx humain.

Troisième objection : Enfin, on pourrait penser que les méningo-

coques qui végètent dans le cavum pharyngé, sinon des malades, tout au moins des porteurs de germes, n'ont qu'une virulence atténuée, voire nulle et partant, que leur importance ne doit pas être bien considérable. La même objection a été faite par différents auteurs au sujet des porteurs de bacilles typhiques, elle a été réfutée par Lentz et Pfeiffer. On a, de même, insisté, à propos des porteurs de bacilles diphtériques, sur l'existence des bacilles pseudo-diphtériques non virulents. On doit donc se demander si les porteurs de germes n'hébergent pas en général un méningocoque atténué.

Nous avons pu, dans un cas particulier, montrer que le méningocoque issu du rhinopharynx d'un porteur de germes sain, avait la même virulence que le méningocoque isolé de la cavité rachidienne d'un adulte méningitique. Il s'agit du Dr F... qui, porteur de germes, a probablement causé la méningite cérébro-spinale de sa femme : or, nous avons inoculé une dilution d'une öse de la culture du méningocoque, issu du rhinopharynx du docteur F... à un cobaye de 250 grammes. En même temps, une dilution identiquement faite avec une culture du méningocoque issu du liquide céphalo-rachidien de Mme F... a été inoculée à un cobaye de même poids. Les deux animaux sont morts dans le même temps présentant les mêmes altérations caractéristiques de péritonite visqueuse méningococcique.

Cette expérience prouve bien que le méningocoque peut garder dans le rhinopharynx une virulence tout aussi grande qu'un diplocoque méningé, mais il n'en faut pas conclure qu'il en est toujours ainsi. Il est vraisemblable au contraire que, sous des influences diverses, le méningocoque du rhinopharynx doit présenter des différences considérables dans sa vitalité et sa virulence, comme le démontre d'ailleurs sa disparition généralement rapide du rhinopharynx, dont il est l'hôte parasite¹.

Les objections qu'on pouvait soulever contre les recherches que nous avons exposées sont donc aisément réfutables : 1^o Le méningocoque doit être nettement distingué grâce à des caractères de valeur, des germes microbiens voisins de lui. 2^o Le méningocoque n'est pas répandu à profusion dans le rhinopharynx de sujets

1. Ghon, cité par Selter, aurait constaté de son côté la virulence d'un méningocoque isolé du rhinopharynx.

sains. 3° Le méningocoque du rhinopharynx présente sans doute des variations plus ou moins considérables de virulence, mais on n'a pas le droit de supposer que son activité pathogène soit toujours nulle ou même diminuée.

§ II. — Le rhinopharynx, seul repaire du méningocoque.

Le méningocoque est un germe extrêmement délicat. Les différents agents physiques (air, lumière, froid) et les agents chimiques ont sur lui une action promptement destructive. Sur un milieu de cultures, s'il n'est pasensemencé en pureté, il est vite étouffé par la croissance envahissante d'autres germes plus robustes; si le milieu nutritif lui est peu favorable, il ne pousse pas ou meurt promptement. Dès qu'on a éprouvé, par soi-même, à quel point ce germe est fragile, combien dans les meilleures conditions, il est difficile d'en conserver les cultures, on est aussitôt persuadé que ce germe ne saurait suffisamment vivre dans l'air atmosphérique, suffisamment persister sur les objets usuels, les vêtements, les murs des maisons, les meubles des chambres, pour s'en servir comme intermédiaires d'un malade à un autre. Les très rares observations, où l'on fait jouer un rôle à ces différents modes de contagion indirecte, doivent subir une sérieuse révision¹. A ces constatations, s'oppose la présence du méningocoque dans les fosses nasales du méningitique et des porteurs de germes, si bien que la transmission d'homme à homme paraît bien être le seul mode de contagion de la méningite cérébro-spinale.

Certains médecins² se sont demandé si les urines, si les matières des méningitiques, ne pouvaient pas jouer un rôle dans la transmission de la maladie. Le méningocoque est rarement trouvé dans les différentes sécrétions du méningitique. Dans des cas exceptionnels, on a pu l'isoler des mucosités bronchiques. Son isolement dans les matières est une œuvre actuellement vaine, qui ne saurait être tentée. Nous avons cherché plusieurs fois à déceler dans les urines de nos malades, en pleine période d'état ou pendant la convalescence, le

1. Rieger (instruments de table, agents de contagion). *Klin. Jahrb.* 1906. Bugel, pièces d'habillement agents de contagion) *Deutsch. Milit. Zeitschr* n° 48, 49, 1908.

2. Voir *Société de médecine de Berlin*, 2 juillet 1907.

méningocoque que nous avons trouvé déjà dans leur rhinopharynx. Toutes nos recherches ont été vaines; Elser a abouti, en faisant les mêmes recherches, à des résultats également négatifs.

Nous sommes donc en droit de dire que le rhinopharynx seul est le point de départ de la transmission du méningocoque d'un sujet à un autre. Chez le sujet porteur de germes, le méningocoque du pharynx passe dans la salive. Nous avons pu l'y déceler comme on l'a vu plus haut; d'autres auteurs y sont également parvenus. On doit donc admettre que le méningocoque du rhinopharynx, mélangé aux fines gouttelettes de salive (gouttelettes dites de Flugge) projeté hors de la bouche avec chaque expiration, chaque mot prononcé à haute voix, chaque mouvement de toux ou d'éternuement, va pénétrer avec l'air inspiré dans le rhinopharynx des sujets qui entourent le porteur de germes.

Cette infection par inhalation n'est pas le fait de la méningite cérébro-spinale seule. Mais un autre point particulier caractérise l'épidémiologie de cette affection : l'existence d'un plus ou moins grand nombre d'intermédiaires sains entre deux méningitiques. Dans quelques cas rares, on peut suivre pour ainsi dire d'étape en étape le germe pathogène; ainsi dans deux cas, nous avons pu préciser, par des ensemencements positifs, l'existence du porteur de germes intermédiaire entre deux malades.

Le Dr F... est appelé le 3 juillet auprès d'une dame atteinte de méningite cérébro-spinale et lui fait une visite le 6 et le 13 juillet. Ces deux dernières fois, il assista aux ponctions lombaires. A aucune de ces visites, il ne fut pris de mesures prophylactiques quelconques. Les 15, 16 et 17 juillet, le Dr F... ressent un léger mal de gorge avec un peu de fièvre. Il n'a pas de coryza. Le 20, sa femme est atteinte brusquement d'une méningite cérébro-spinale aiguë. Nous avonsensemencé le rhinopharynx du Dr F... le 22 juillet et constaté chez lui la présence de méningocoques en abondance. Le 26 juillet, le 28, les méningocoques persistaient dans le rhinopharynx, dont ils devaient disparaître le 2 août.

Le Dr N... au cours de l'enquête qu'il faisait à Saint-Denis, séjourna le 8 mars dans la pièce, où se trouvait alitée une fillette atteinte de méningite cérébro-spinale. La pièce où couchait cette fillette servait à loger ses nombreux frères et sœurs (dont 2 furent trouvés par nous porteurs de méningocoques, quelques jours après).

Le 13 mars, un des enfants du docteur N... était atteint de méningite cérébro-spinale. On ne pouvait invoquer aucune contamination de l'enfant, soit à l'école, soit dans les autres endroits fréquentés par lui. Dans les quelques jours qui avaient précédé la maladie de cet enfant, le Dr N... avait été incommodé par un coryza très intense. Nous avons examiné le Dr N... le 15 mars et trouvé dans son rhinopharynx des méningocoques abondants, qui sur certaines boîtes de Pétri poussèrent en cultures pures. Il est donc très vraisemblable que le Dr N... a été le véhicule du contagé et qu'il a puisé les méningocoques au cours de son enquête à Saint-Denis ¹.

Dans ces différents cas, c'est grâce à des circonstances spéciales que le transmetteur de germes a pu être découvert. Mais dans la majorité des cas il n'y a non pas *un seul* intermédiaire entre deux foyers morbides, mais une *véritable chaîne*, dont il est impossible de retrouver chaque chaînon. Nous avons vu plus haut que si l'on voulait, dans l'entourage d'un méningitique, déceler les porteurs de germes, il les fallait chercher dans les trois premières semaines de la maladie. Au bout de ce temps en effet, ce n'est plus l'entourage du méningitique qui est infecté, ce sont les personnes en contact avec chacun des membres de la famille, si bien que l'infection gagne de proche en proche, disparaissant vite là où elle a passé, pour aller se répandre plus loin. Il y a donc une quantité considérable d'infections pharyngées latentes ou non, dues au méningocoque de Weichselbaumetproportionnellement très peu de méningites cérébro-spinales.

§ III. — Les notions anciennes sur l'épidémiologie de la méningite cérébro-spinale.

Après avoir exposé les données précises que fournissent sur la contagion de la méningite les recherches modernes, nous devons rappeler les travaux des médecins qui nous ont précédés et voir si nos constatations bactériologiques cadrent bien avec les observations qu'avaient faites les cliniciens d'autrefois.

La façon dont les épidémies de méningite cérébro-spinale éclatent et se propagent a frappé tous les auteurs et les différents traités clas-

1. On peut rapprocher ces deux observations des faits rapportés à l'Académie de Médecine par le Docteur Vaillard et concernant l'épidémie d'Évreux (Séance du 9 Mars 1909).

siques insistent sur les caractères de ces épidémies. Ils signalent que la méningite cérébro-spinale se propage d'une façon bien différente des grandes pandémies comme le choléra par exemple. Elle ne s'étend pas d'une façon continue mais se propage par foyers très limités et peu denses : le plus souvent, le nombre des sujets malades reste inférieur dans chaque ville à 1 pour 1000. La méningite cérébro-spinale atteint assez rarement plusieurs sujets faisant partie de la même famille ou habitant la même maison. Elle frappe surtout les enfants et les soldats. L'état des locaux ne paraît pas jouer un grand rôle : dans des casernements en bon état, éclate une épidémie qui respecte des bâtiments délabrés et considérés comme peu salubres. L'encombrement paraît un facteur important dans la genèse de la méningite cérébro-spinale. Les épidémies de méningite cérébro-spinale coïncident avec la recrudescence d'autres maladies transmissibles : scarlatine, influenza, pneumonie. En dehors des épidémies, on peut parfois constater l'existence des cas sporadiques entre lesquels n'existe aucun lien apparent. Les recrudescences se manifestent à certaines époques de l'année, généralement en hiver et au printemps et le fléau diminue vers les derniers mois d'été. On peut parfois suivre la marche de certaines épidémies; ainsi l'odyssée du 18^{me} Léger est célèbre dans l'histoire de la médecine. Très probablement infecté dans les Landes, où il tenait garnison en 1836, le régiment est envoyé à Bordeaux, un certain nombre de soldats tombent malades dans cette ville. Puis à Rochefort; nouveaux malades quelques mois après l'arrivée dans cette garnison (1838). A la fin de la même année, l'épidémie envahit le bagne de Rochefort. Le régiment change de garnison, quitte Rochefort pour Versailles, puis Nancy, Metz, Schlestadt, Colmar. A chaque étape, de nouveaux soldats tombent malades. Il semble bien que d'autres régiments aient transporté à la même époque la méningite cérébro-spinale de Port-Vendres en Algérie. M. Netter pense que c'est la garnison française d'Ancône qui a introduit la méningite cérébro-spinale en Italie en 1839 et d'Italie, la méningite a gagné les Balkans (épidémie de Corfou, 1840).

A la lumière des notions récemment acquises, tous ces faits s'éclairent. La propagation si singulière de la méningite cérébro-spinale s'explique, si l'on admet la profusion des pharyngites à méningocoques et la rareté relative des complications méningées. On comprend que les porteurs sains aient pu transporter la méningite dans

la France entière, lui faire traverser les Alpes, la Méditerranée et l'Adriatique.

Ce n'est pas à dire, certes, lorsqu'éclate une épidémie de méningite cérébro-spinale actuellement, dans un pays, que cette épidémie provienne d'un foyer voisin. Il est évident qu'à l'heure actuelle le diplocoque de Weichselbaum est répandu sur le monde entier. Lorsqu'au printemps dernier, en maint endroit de la France, la méningite cérébro-spinale montra la recrudescence que l'on sait c'est que des conditions atmosphériques et cosmiques avaient favorisé la diffusion et augmenté la virulence du microbe hébergé par les porteurs de germes répandus sur le territoire.

De ces conditions telluriques, une au moins nous est connue, c'est l'influence des saisons que M. Netter avait déjà constatée autrefois en étudiant le pneumocoque de la salive.

Les recherches faites à Gelsenkirchen par Bruns et Hohn et les nôtres, faites à Paris, montrent bien que les mêmes influences saisonnières, qui font varier le nombre des méningitiques, font varier le nombre des porteurs de germes.

Ainsi, tandis qu'au mois de mars, 41, 66 p. 100 des sujets examinés dans l'entourage d'un méningitique sont des porteurs de germes, en juin, juillet, août, le chiffre oscille autour de 26, 66 p. 100¹.

POURCENTAGE DES PORTEURS DE GERMES SUIVANT LES SAISONS

	BRUNS ET HOHN	R. DEBRÉ
Mars.	61 %	} 41,66 %
Avril.	50 %	
Mai	47 %	
Juin	36,6 %	} 26,66 %
Juillet	27 %	
Août.	8,5 %	

§ IV. — Conclusions pratiques.

Nous connaissons donc nettement où se trouve le virus, comment se fait le contag. Le danger n'est ni aux mains, ni aux meubles, ni aux vêtements ; en fait d'épidémiologie de méningite, le vrai danger

1. Nous n'avons pas fait un nombre suffisant d'examen au mois de mai pour pouvoir établir un pourcentage.

pour l'homme est l'homme même. Comment pouvons-nous y parer?

La recherche des porteurs de germes qui est extrêmement intéressante au point de vue scientifique, ne paraît pas pouvoir entrer aisément dans la pratique. Nous avons vu quelle est la profusion des porteurs de germes autour de chaque malade ; même lorsqu'on peut disposer d'un outillage bactériologique suffisant et d'un personnel médical exercé, il est impossible, pour chaque cas de méningite, d'ensemencer le rhinopharynx des parents, des voisins, des amis du malade.

Une autre considération extrêmement importante est la suivante : il faut pratiquer plusieurs examens de chaque cas négatif avant de porter une conclusion quelconque. Les techniques de prise, d'isolement, et d'identification du méningocoque, comportent trop de difficultés pour qu'assez souvent des germes n'échappent pas aux recherches les plus attentives. Deux exemples probants montreront le bien fondé de cette opinion.

L'enfant Rest,.. Georges entre le 9 juillet à l'Hôpital des Enfants malades, il est atteint de méningite cérébro-spinale depuis le 6 juillet. Nous pratiquons l'examen de son rhinopharynx les 10, 11, 13, 14, 15, 16, 20 juillet et le 6 août. L'examen fut positif le 10, 11, 13 juillet et le 17 juillet, entre ces deux dernières dates il avait été négatif les 14 et 15 juillet, comme le montre le tableau suivant :

EXAMEN QUOTIDIEN DU RHINOPHARYNX D'UN MÉNINGITIQUE

JOURS DE LA MALADIE	DATE	RÉSULTAT
4 ^{me}	10 juillet	+
5 ^{me}	11 juillet	+
7 ^{me}	13 juillet	+
8 ^{me}	14 juillet	0
9 ^{me}	15 juillet	0
10 ^{me}	16 juillet	+
14 ^{me}	20 juillet	0
31 ^{me}	6 août	0

Autre cas : l'enfant Jacques Schwert, frère d'un de nos malades, est examiné le 20 avril, nous ne trouvons pas de méningocoque dans les fosses nasales ; le lendemain 21 avril le résultat de l'ensemencement est positif (les deux frères étaient séparés depuis le 2 avril). Le 24 avril, nous ne trouvons plus de méningocoque, il se peut, à la rigueur, que si nous avions

fait un nouvel examen le lendemain 25, nous en eussions trouvé à nouveau. Nous avons eu, au cours de nos enquêtes, fréquemment le sentiment que nous aurions dû répéter le lendemain la plupart des examens négatifs. Plusieurs auteurs, notamment Selter, ont observé comme nous des résultats positifs intermittents.

Supposons même qu'on soit arrivé dans un milieu donné à dresser une liste correcte des porteurs de germes sains. Quelles conclusions peut-on tirer à leur point de vue personnel et au point de vue de la collectivité ? Il semble aisé, au premier abord, d'isoler les porteurs de germes pour qu'ils ne contaminent pas leur entourage d'une part et d'autre part d'essayer de détruire dans leur rhinopharynx le germe redouté. Dans la pratique ce double résultat est bien difficile à atteindre ; tout d'abord, que pouvons-nous pour débarrasser le rhinopharynx, du méningocoque qui s'y trouve en hôte parasite ? On a recommandé des gargarismes, des lavages de nez et de la gorge, des insufflations, des inhalations. On a prôné les substances antiseptiques les plus diverses : eau boriquée, nitrate d'argent, sublimé, eau oxygénée, menthol, gaïacol, iode, pyocyanase, goménol, sérum antiméningococcique liquide ou desséché.

Les résultats de toutes ces pratiques sont assez inconstants.

Sur le conseil de M. Netter, nous avons, dans quatre cas, essayé les pulvérisations de pyocyanase recommandées par Jehle.

A l'enfant Nag..., reconnue porteuse de germes le 43^e jour après le début de sa méningite, nous pratiquons des pulvérisations quotidiennes fréquentes de pyocyanase. Au bout de neuf jours, le méningocoque a disparu de son rhinopharynx. Chez l'enfant Debell... Marie, porteuse de germes le 5 avril, le méningocoque a disparu le 7 d'une façon définitive après 48 heures de ce traitement.

Chez l'enfant André M... qui présenta des germes dans son rhinopharynx, au cours d'une méningite cérébro-spinale le 4 avril, les germes avaient disparu le 9 avril, après quatre jours de traitement.

M. M... porteur de germes le 24 avril, est traité par des inhalations de pyocyanase pendant un mois, il est débarrassé des méningocoques le 24 mai.

Chez le Dr F..., nous avons employé, non seulement la pyocyanase, mais des pulvérisations nasales avec du gaïacol, du goménol et de l'eucalyptol. Malgré ce double traitement, les germes découverts le 22 juillet étaient encore présents dans le rhinopharynx le 28 juillet. Chez Mlle Suzanne F..., les méningocoques constatés le 22 juillet, disparurent le 26.

Chez plusieurs autres sujets nous avons essayé en inhalations le mélange préconisé par M. Vincent¹; tantôt nous avons observé une disparition prompte des germes (2, 3 jours), tantôt une persistance plus prolongée (5 à 7 jours).

Il est donc des cas où ces méthodes judicieusement employées ont fait disparaître promptement les méningocoques du rhinopharynx. Dans d'autres cas, les méningocoques, ont persisté un certain temps malgré le traitement, puis ont disparu. N'auraient-ils pas disparu spontanément à cette date?

On ne saurait donc avoir une confiance absolue dans les méthodes thérapeutiques qui ont été préconisées. Il convient de les employer cependant : c'est vis-à-vis de l'individu porteur de germes le peu que nous puissions faire jusqu'à présent.

Si on se place au point de vue des différentes collectivités contaminées, on se trouve en présence de problèmes en général impossibles à résoudre.

Pour ne pas se contenter de mesures fictives et pour être sûr d'isoler tous les porteurs de germes et de n'isoler qu'eux seuls, il faudra répéter les examens à plusieurs reprises, besogne longue, pénible et fastidieuse, lorsqu'elle concerne des centaines de sujets (enfants d'une même école, soldats d'un même corps, ouvriers d'une usine).

Quant à l'isolement des porteurs de germes, il est relativement facile s'il s'agit de soldats de l'armée active, encore qu'une claustration étroite et prolongée soit malaisée à obtenir, mais que faire s'il s'agit d'hommes libérables?

L'isolement des porteurs de germes civils est impossible à réaliser pour mainte raison morale et matérielle. L'expérience en a été tentée dans des conditions exceptionnellement favorables à Bonn (Allemagne). Elle a échoué complètement.

S'ils'agit d'une école, d'un atelier qu'on sait être un foyer de contamination, on doit bien se garder de licencier l'école, de fermer l'atelier suspects. Cette façon de faire risque d'étendre le foyer épidémique car les sujets dans l'isolement relatif de la classe et de

1. Ce mélange d'iode (20 gr.) gaiacol (2 gr.) acide thymique (0,25 cent.) alcool à 60° (200 gr.) a été préconisé par M. Vincent (4 ou 5 inhalations par jour qui doivent être accompagnées de badigeonnages de gorge et de gargarismes). (*Société médicale des hôpitaux* 16 juillet 1909.)

l'atelier, ont chance de diffuser moins le méningocoque que si on les laisse librement vaquer dans les rues de la ville. La meilleure solution, lorsqu'on peut déceler les porteurs de germes, consiste donc à les isoler ensemble, quand cela est possible (compagnie de soldats porteurs de germes, classes d'enfants porteurs de germes).

Ces quelques précautions une fois prises, si la méningite diminue ses ravages, il ne faut pas croire trop aisément qu'on est redevable de l'extinction du fléau aux mesures hygiéniques généralement bien imparfaites qu'on a pu réaliser. D'elle-même, comme on l'a vu, la méningite quitte les milieux qu'elle a envahis pour réapparaître, quand la saison de la virulence du méningocoque revient, aux mêmes points ou en d'autres régions du territoire.

La recherche des porteurs de germes, la stricte application des mesures pour se préserver de leurs méfaits, si utiles à n'en pas douter pour d'autres infections, est, pour la méningite cérébro-spinale, une méthode hygiénique d'une application difficile et d'une utilité contestable.

DEUXIÈME PARTIE

ÉTUDE CLINIQUE

LA MÉNINGITE CÉRÉBRO-SPINALE DU NOURRISSON

CHAPITRE PREMIER

LA MÉNINGITE CÉRÉBRO-SPINALE CHEZ LE NOURRISSON

§ I. — *Fréquence.*

§ II. — *Début.*

Fréquence du début insidieux. Importance de la torpeur.
Les troubles digestifs, cause d'erreur de diagnostic.

§ III. — *Période des symptômes frustes.*

Les caractères cliniques principaux de cette période. Troubles vaso-moteurs. Troubles du pouls et de la respiration.
Tension de la fontanelle.
La raideur légère, sa recherche.
Durée prolongée de cette période.

§ IV. — *Période des symptômes confirmés.*

La raideur rachidienne, la rétraction de la nuque. Position caractéristique.

Réaction générale du système nerveux : torpeur ou agitation avec cris incessants. Intensité de l'hyperesthésie.

Importance des troubles oculaires chez le nourrisson.

Les manifestations cutanées et articulaires.

Examen complet du malade. Modalités de la fièvre.

§ V. — *Évolution.*

Formes courtes.

Fréquence des formes prolongées, procédant par poussées successives.

Discordance entre les différents symptômes.

Amalgamement considérable.

Terminaison et durée.

§ VI. — *Complications.*

Complications particulièrement fréquentes de la méningite cérébro-spinale du nourrisson.

L'avenir des enfants guéris de leur méningite cérébro-spinale.

§ VII. — *Formes cliniques.*

Forme foudroyante. — Forme prolongée, cachectisante avec hydrocéphalie.

Les formes frustes.

La question de la méningite basilaire postérieure. Démonstration de l'identité clinique, bactériologique, anatomique, thérapeutique de la méningite basilaire postérieure et de la méningite cérébro-spinale.

§ VIII. — *Diagnostic.*

Les diagnostics insuffisants.

Les erreurs le plus souvent commises : gastro-entérite, pneumonie.

La tétanie des nourrissons et la méningite cérébro-spinale.

Les autres méningites : méningite tuberculeuse, méningites séreuses et suppurées, méningite otogène. Nuances cliniques.

Importance de la ponction lombaire.

Remarques sur le liquide céphalo-rachidien : infection associée à bacilles de Koch et à méningocoques de Weichselbaum.

Différences entre le liquide rachidien et le liquide ventriculaire dans certains cas particuliers.

§ IX. — *Pronostic et traitement.*

Eléments du pronostic dans chaque cas particulier.

Gravité du pronostic de la méningite cérébro-spinale chez le nourrisson, avant et après l'emploi du sérum.

Remarques à propos du traitement sérique de la méningite des nourrissons. Cas où l'injection intrarachidienne de sérum est inutile, impossible ou même dangereuse. Injection intra-ventriculaire de sérum.

La méningite cérébro-spinale est, chez le nourrisson, fréquente, extrêmement grave et d'un diagnostic particulièrement délicat. Ces raisons nous engagent à en tracer le tableau clinique. Dans les relations des épidémies anciennes, le nourrisson tient peu de place. Dans les publications plus récentes, au contraire, au cours des recrudescences qu'affecta la méningite cérébro-spinale en Amérique, en Allemagne et en France, l'importance et la sévérité des méningites cérébro-spinales du nourrisson furent maintes fois signalées. On verra plus loin qu'il faut confondre avec cette affection les cas nombreux décrits en Angleterre sous le nom de *méningite simple basilaire postérieure*. Les observations publiées dans les différents pays ne sont donc pas rares, mais les articles des traités de médecine sont brefs et peu d'auteurs ont consacré à la méningite cérébro-spinale du nourrisson une monographie étendue ¹.

1. Il faut signaler les articles de M. Göppert Berlin. *Klin. Woch* (1905 p. 644 et 688), M. Progulsky (*Jahrb. f. Kinderheilk.* 1907 I. p. 762); M. Lesage (*Bull. méd.* 15 sept. 1909).

§ I. — Fréquence.

Il est hors de doute que la méningite cérébro-spinale est particulièrement fréquente au-dessous de l'âge de 25 ans. Parmi ces jeunes sujets, les nourrissons sont nombreux. Sachs, sur 160 malades soignés à New-York, compte 57 nourrissons. Au cours de l'épidémie récente en Allemagne, les auteurs insistent sur la fréquence de la méningite cérébro-spinale du nourrisson, aussi bien en Silésie qu'en Westphalie ou dans les foyers de moindre importance, comme Hambourg. En Amérique et en Angleterre, Flexner a traité 41 enfants de moins de deux ans par son sérum, sur 370 malades. Nous avons personnellement pu constater cette même fréquence, et sur 46 enfants que nous avons soignés avec M. Netter, 15 avaient moins de deux ans. Nous avons pu étudier de nouveaux cas de méningite cérébro-spinale chez le nourrisson dans le service de M. Marfan et baser ainsi notre description sur 23 observations personnelles.

On a supposé¹, pour expliquer cette fréquence de la méningite cérébro-spinale chez le nourrisson, que les communications lymphatiques entre la muqueuse pituitaire et les espaces sous-archanoïdiens de la base de l'encéphale étaient normalement plus fréquentes et plus importantes chez le nourrisson qu'à un âge plus avancé, ou bien que le développement du tissu adénoïdien du pharynx, son inflammation chronique si fréquente aboutissaient chez le grand enfant et l'adulte à l'oblitération de ces voies lymphatiques toujours perméables dans le bas-âge.

L'état antérieur du nourrisson ne paraît pas jouer un rôle important : la plupart de nos malades étaient de beaux enfants avant leur méningite cérébro-spinale.

§ II. — Début.

On sait la violence habituelle du début de la méningite cérébro-spinale chez le grand enfant et l'adulte : frissons, malaise intense brusquement ressenti, céphalée brutale, fièvre vive, vomissements soudains. La méningite cérébro-spinale commence comme une pneu-

1. Raczyński (*Jahrb. f. Kinderheilk* 1908 p. 106).

monie ou une scarlatine. Ce début violent n'est sans doute pas constant, et dans des cas plus rares les phénomènes initiaux sont si insidieux, qu'on n'arrive pas à préciser d'une façon nette le moment du début. On observe les mêmes modalités chez le nourrisson; mais à l'inverse de l'adulte, *le début brusque est l'exception, le début insidieux, la règle*. Dans la première alternative, l'enfant, jusque là bien portant, ou atteint d'un coryza insignifiant en apparence, est pris tout à coup d'un vomissement inattendu, puis dans les heures qui suivent l'enfant s'agite, devient grognon, sa peau est chaude, la température centrale s'élève, l'enfant refuse le sein. Dans d'autres circonstances, au vomissement se joint un second symptôme : les convulsions. Cette crise convulsive en général est courte, et le plus souvent unique.

Le début insidieux présente une allure bien faite pour dérouter le clinicien car, contrairement à ce qu'on pourrait croire, le symptôme dominant en est, non point l'agitation mais, la somnolence et la torpeur; l'enfant est abattu, somnolent des heures entières, pendant la journée il laisse tomber sa tête sur l'épaule de la personne qui le porte; de temps en temps cette somnolence pathologique est entrecoupée d'un sursaut brusque; souvent l'enfant abattu durant le jour présente la nuit une vive agitation. Il arrive qu'à ces périodes de torpeur succèdent des phases d'inquiétude. Si la température est prise à cette période, on constate en général l'existence d'une fièvre peu vive : 38°, 38° 5, rarement davantage. Des troubles digestifs coexistent en règle presque absolue avec ce malaise général : l'enfant refuse de boire. Les vomissements, l'apparition d'une diarrhée souvent glaireuse, retiennent l'attention. Ces symptômes sont en relation avec les lésions intestinales presque constantes dans la méningite cérébro-spinale infantile. On comprend que le diagnostic porté à ce moment, soit celui d'embarras gastrique, d'entérite. Nombreux sont les nourrissons longtemps soignés pour des troubles digestifs, qui, en réalité, en étaient à une première phase de la méningite cérébro-spinale.

Ces symptômes initiaux, que nous venons de signaler, sont parfois très frustes : la torpeur peut n'être qu'une somnolence excessive l'agitation qu'une mauvaise humeur anormale, le malaise général ne se manifester que par de l'insomnie et une élévation insignifiante de la température. En période et en milieu épidémiques, le

médecin doit toujours soupçonner la méningite, et, s'il y a lieu, pratiquer une ponction lombaire chez tout nourrisson simplement « mal en train ». Mieux vaut une ponction inutile pour une crainte chimérique qu'un jour de perdu pour le diagnostic et le traitement d'une méningite cérébro-spinale. L'application de ce principe a plusieurs fois permis à notre Maître M. Netter et à nous-mêmes de traiter à temps et de guérir des nourrissons atteints de méningite cérébro-spinale.

S'il arrive, comme c'est la règle, que le médecin soit consulté plus tard, lorsque les symptômes méningés sont plus ou moins nets, l'anamnèse présente une importance capitale pour le diagnostic. La brusquerie du début doit faire songer à une méningite cérébro-spinale: il faudra donc avec la plus grande patience, tâcher de faire préciser, par l'entourage, l'allure des phénomènes initiaux. Mais la proposition inverse, comme on l'a vu, n'est pas exacte, et de ce qu'un enfant a eu, pendant de longs jours, une somnolence et un abattement singuliers, il n'en faut pas conclure qu'il est atteint d'une méningite tuberculeuse.

§ III. — Période des symptômes frustes.

Que la maladie ait commencé de façon brusque ou insidieuse, il s'en faut de beaucoup qu'elle présente promptement un tableau clinique net. Il est de règle qu'une période plus ou moins longue s'écoule pendant laquelle la symptomatologie méningée est des plus frustes. C'est grâce à un examen minutieux du petit malade qu'on pourra, à cette période, « dépister » la méningite cérébro-spinale. Voici les symptômes que nos investigations cliniques nous ont permis de considérer comme les plus importants.

Les troubles vaso-moteurs (alternatives de rougeur et de pâleur du visage, raie méningée de Trousseau), les troubles du pouls et de la respiration ont une certaine valeur séméiologique. L'état du pouls a chez le nourrisson, moins d'importance pour le médecin qu'aux autres époques de la vie: son intermittence est relativement fréquente au cours d'affections diverses, et sa rapidité même extrême, n'est pas rare. Cependant, la dissociation entre une température peu élevée et un pouls excessivement rapide (140, 160, 180) n'est pas sans valeur. Les troubles respiratoires peuvent affecter deux types bien diffé-

rents : ou bien ce sont des irrégularités des mouvements de la respiration ; lorsque l'enfant est calme, on constate l'existence d'une sorte de rythme de Cheyne-Stokes : à une série de mouvements respiratoires rapides fait suite un grand soupir, suivi d'une pause plus ou moins longue, puis la respiration reprend, profonde d'abord, brève et superficielle ensuite. Si l'on prend soin avant chaque examen de profiter de l'abaissement de l'enfant pour le regarder respirer, on sera frappé de ces irrégularités et de ces pauses respiratoires. Un autre trouble de la respiration est la polypnée *sine materia*. Chez un de nos malades, ce symptôme était de beaucoup le plus frappant : l'enfant prostré avait eu quelques vomissements et on ne constatait en l'examinant qu'une rapidité anormale des mouvements respiratoires qui se chiffrait à 70, 80 même par minute, alors qu'il n'y avait ni toux ni aucun signe physique thoracique.

La tension de la fontanelle est souvent, dès cette période, perceptible et constitue, dans ce cas, un signe extrêmement important. On peut, à la vérité, rencontrer ce signe dans différentes affections et il est loin d'avoir la valeur d'un signe pathognomonique de méningite. Dans la méningite cérébro-spinale du nourrisson il ne manque presque jamais, mais il est plus ou moins précoce.

Mais dès cette période le signe de beaucoup le plus important est la raideur rachidienne. Avant qu'il ne soit net et impose en quelque sorte le diagnostic, le médecin doit s'efforcer de le déceler. L'interrogatoire de la mère renseigne en général fort peu à ce sujet. Il est des cas cependant où elle a pu remarquer que son enfant raidissait de façon anormale ou la nuque ou les bras, tout mouvement convulsif mis à part. L'examen somatique de l'enfant devra être pratiqué à plusieurs reprises, il faut, comme dit M. Lesage, se faire la main, apprendre à dépister les raideurs vagues. Cet auteur propose d'employer le moyen suivant : prendre l'enfant nu au-dessous des bras et le tenir en l'air : l'enfant bien portant plie les jambes et les étend ; l'enfant atteint de méningite les garde pliées. A la recherche des manifestations précoces de la raideur chez les enfants soupçonnés de méningite, il nous est arrivé souvent de les prendre ainsi sous l'aisselle et de les examiner comparativement avec des enfants sains, il nous a paru qu'il était fort difficile d'apprécier la raideur par la position des membres inférieurs, car souvent l'enfant bien portant, tout comme le méningitique laisse les jambes en demi-flexion. Il

n'en est pas moins vrai que la position fixe en flexion indiquée par M. Lesage se montre souvent avec toute sa netteté chez les nourrissons atteints de méningite cérébro-spinale.

Mais chez ces nourrissons, la raideur est plus prononcée au niveau de la colonne vertébrale qu'au niveau des membres inférieurs, et c'est surtout la nuque et le dos, dont il faut examiner, épier pour mieux dire, la plus ou moins grande souplesse. La méningite cérébro-spinale est bien, chez le nourrisson, une « crampe de la nuque » Pour constater l'apparition de celle-ci, il faut *sentir* d'abord, *essayer de voir* ensuite. L'enfant étant étendu sur son lit, glisser la main derrière le vertex et provoquer un mouvement de flexion de la tête; rien n'est plus aisé chez le sujet qui se laisse aller. S'il se contracte volontairement, ou sent une certaine résistance, mais elle est variable d'un moment à l'autre; de plus, on a l'impression que la nuque résiste, mais qu'elle est souple. Il en est tout autrement s'il existe une contracture, causée par l'irritation méningée; alors les vertèbres du cou sont comme soudées entre elles; la raideur de la nuque est plus absolue, plus permanente.

Ce qu'il faut bien rechercher, c'est le mouvement de flexion directe, les mouvements de latéralité (torsion de la tête à droite et à gauche), mettant moins en jeu les muscles de la nuque que le muscle sterno-cléido-mastôïdien, sont encore possibles, même faciles, quand l'abaissement du menton sur le thorax est déjà difficile et douloureux. La douleur est en effet un élément de premier ordre dans l'appréciation de la contracture des muscles de la nuque. Si celle-ci existe, chaque tentative, même ébauchée, pour la vaincre provoque, de la part de l'enfant, des cris et des pleurs.

Pour essayer de dépister d'un coup d'œil une raideur commençante, nous insistons sur la manœuvre suivante, qui nous a maintes fois été utile : A la fin d'un examen complet, quand on aura manipulé l'enfant de toutes façons, le mettre sur un plan horizontal et résistant, sur une table par exemple, puis l'observer avec soin, on verra alors la tête se rejeter un peu en arrière, le tronc se cambrer. Cette esquisse de rétraction de la nuque, cette ébauche de colonne dorsale en arc ne doivent pas passer inaperçues. Il est vraisemblable que cette « manipulation » prolongée du sujet a augmenté l'excitabilité du système nerveux, comme font les manœuvres usuelles en clinique pour recherche d'un réflexe, du signe de Chvostek, de Trous-

seau, comme le simple attouchement chez un tétanique, comme l'ont en médecine expérimentale la simple préhension d'un animal, en imminence d'une crise de tétanos ou de tétanie.

La raideur de la nuque, ce signe d'une importance capitale, peut faire défaut, en ce sens que la contracture des muscles de la nuque est remplacée dans des cas rares par une parésie telle que, l'enfant peut à peine soulever sa tête ballante (Netter). Il nous a semblé bien souvent qu'il s'associait un certain degré de raideur à cette parésie : en effet, si on soulève le nourrisson, la tête est rejetée en arrière plus parce que la nuque est molle que parce qu'elle est raide. Mais si on passe la main sous le vertex et qu'on fléchisse la tête suivant la manœuvre indiquée, on sent alors une résistance très appréciable.

Plusieurs jours, plusieurs semaines, même, se passent avant que la symptomatologie se précise : tel de nos nourrissons a été maussade et a perdu tout appétit, pendant dix jours, avant qu'une raideur discrète se soit manifestée ; tel autre a été prostré pendant une semaine ou deux, parfois davantage.

On assiste souvent, pendant cette première phase à des alternatives d'amélioration et d'aggravation dans l'état de l'enfant. Tel nourrisson pris brusquement à la façon qui a été signalée plus haut, semble le lendemain de ces accidents inquiétants, redevenu tout à fait normal ; les symptômes morbides apparaissent à nouveau dans les jours qui suivent. On peut observer ainsi une série de poussées successives, qui constituent d'ailleurs le mode d'évolution le plus habituel de la méningite cérébro-spinale.

§ IV. — Période des symptômes confirmés.

Enfin, de fruste qu'elle était, la symptomatologie devient franche. Alors le diagnostic est évident pour tous les yeux : le nourrisson présente un aspect typique que le grand enfant et l'adulte réalisent moins souvent : le plus caractéristique des symptômes est la raideur. Elle est surtout accentuée au niveau de la région cervicale : la tête est immobilisée, le cou rigide, les mouvements de latéralité impossibles, enfin et surtout la tête est rejetée en arrière. Cette rétraction de la nuque, qui peut être extrême, est un signe de valeur capitale ; la colonne dorso-lombaire est également enraidie et rétractée : le

sujet se cambre à l'excès, la courubre ainsi décrite par la colonne vertébrale de l'occipital au sacrum peut être si accentuée que le nourrisson couché sur le dos ne touche au plan du lit que par l'occiput et le sacrum. Lorsque les membres inférieurs participent à cet état de contracture, les cuisses se fléchissent sur le tronc, les jambes sur les cuisses, si bien qu'à ce moment, le malade, s'il est couché sur le côté dans son lit, associe ces deux attitudes : l'opisthotonos du tétanos et la position en chien de fusil des méningites tuberculeuses. Cet aspect si caractéristique, qui augmente lorsqu'on remue le nourrisson pour l'examiner, permet de faire un diagnostic du premier coup d'œil. Si l'on cherche à soulever la tête on entraîne avec elle le cou et le tronc comme s'ils étaient rivés en une seule tige rigide.

Parfois la contracture des membres inférieurs en flexion est si vive qu'il est impossible de la vaincre sans arracher de violents cris de douleur au petit malade. Dans d'autres cas, au contraire, la contracture en flexion des membres est très peu prononcée : le signe de Kernig manque chez le nourrisson dans plus de la moitié des cas, même lorsque la rétraction de la nuque est extrême. Ce signe qui a tant de valeur chez le grand enfant et chez l'adulte, se montre donc chez le nourrisson absolument infidèle.

Les symptômes de réaction générale du système nerveux qui ont caractérisé la période précédente ne font que s'accroître ; on peut observer une torpeur continue que seuls interrompent quelques cris perçants, lorsqu'on vient à toucher l'enfant : celui-ci refuse le sein, n'avale plus le lait qu'on lui fait couler dans la bouche. L'asthénie générale est telle qu'on a, à de certains moments, l'impression d'un véritable collapsus : la respiration se ralentit, la figure est pâle, les extrémités froides. Ou bien au contraire on constate, à cette période une agitation extrême ; les douleurs se manifestent par les cris incessants que ne cessent de pousser certains enfants nuit et jour, l'hyperesthésie cutanée est vive : la moindre tentative pour immobiliser l'enfant lui arrache des cris, le moindre attouchement le fait souffrir ; aussi, peu de malades sont-ils aussi hostiles à tout examen, aussi craintifs devant le médecin que les petits enfants atteints de méningite cérébro-spinale.

La plupart des petits malades semblent garder une parfaite lucidité. La conservation de la conscience chez ces enfants a frappé

plusieurs auteurs (Göppert, Progulsky) et contraste avec la perte de conscience si profonde au cours de la méningite tuberculeuse. L'apparition de convulsions à cette période et leur répétition sont d'un pronostic extrêmement fâcheux, les troubles de la respiration, du pouls, les symptômes vaso-moteurs ne se modifient pas. L'état des réflexes ne fournit pas en général de renseignements nets. Au contraire, dans la méningite cérébro-spinale de cet âge, les altérations des organes des sens sont de la plus haute importance : il est en effet un fait frappant, lorsqu'on lit les observations de méningite cérébro-spinale du nourrisson, c'est la fréquence des manifestations oculaires, au point que celles-ci doivent, chez le nourrisson, être considérées plus comme un symptôme que comme une complication. Le strabisme est d'observation banale, souvent il apparaît d'une façon extrêmement précoce, il est en général transitoire dans les cas qui guérissent. L'inégalité pupillaire, due plus souvent à une mydriase qu'à un myosis unilatéral, est d'une extrême fréquence ; la ptose de la paupière est beaucoup plus rare. Les réflexes lumineux sont en général conservés. La photophobie n'existe pour ainsi dire jamais. Nous croyons avoir été, avec MM. Terrien et Bourdier¹, les premiers² à signaler ce signe d'un certain intérêt car il peut contribuer au diagnostic entre la méningite cérébro-spinale et la méningite tuberculeuse. Quant à la cécité généralement bilatérale, elle s'observe bien souvent dans les cas graves. Il faudra s'en préoccuper systématiquement car on peut fort bien chez le nourrisson en laisser échapper l'apparition. Il en est de même pour la surdité moins fréquente peut-être que les troubles oculaires.

Deux ordres de manifestations ajoutent un caractère particulier à la méningite cérébro-spinale ; leur fréquence doit les faire considérer comme des symptômes : ce sont les *manifestations cutanées et articulaires*.

Les éruptions diverses (érythémateuse, purpuriques,) si importantes au cours de certaines épidémies, nous ont paru relativement rares au cours de l'épidémie française actuelle. L'herpès, au contraire, doit toujours être considéré comme un symptôme intéressant, il peut être généralisé ou bien discret, se présenter

1. Archives d'Ophtalmologie (mai 1909) :

2. Presse médicale 29 mai 1909.

alors sous forme de quelques vésicules au coin des lèvres, aux replis du nez, au rebord de l'oreille, au niveau des muqueuses du voile, des lèvres, des joues, de la langue; on lui trouvera parfois des localisations anormales, telles que les faces latérales des mains ou des orteils, la région anale. Il est moins fréquent chez le nourrisson que chez les malades plus âgés.

Les arthropathies ne sont pas exceptionnelles dans la méningite cérébro-spinale du nourrisson; à une ou deux jointures, rarement davantage, un gonflement manifeste de la région, une coloration rosée du tégument, une douleur vive à la palpation, une impotence fonctionnelle absolue due à la douleur, telles sont les manifestations généralement éphémères de ce rhumatisme infectieux. Au bout de trois ou quatre jours, les accidents cessent le plus souvent. Nous n'avons pas observé d'arthropathies suppurées.

L'examen complet du petit malade fournit d'autres renseignements :

Les urines sont difficiles à recueillir chez le nourrisson en abondance suffisante pour être étudiées; nous n'avons jamais pu, dans les cas où nous avons fait une analyse sommaire, décéler ni sucre ni albumine.

Les troubles digestifs ont toujours une importance considérable; la soif intense qui existe en règle générale chez les enfants lorsqu'ils sont dans une phase d'agitation ou, au contraire, le refus de boire et la difficulté de déglutir dans les phases de prostration, ont été déjà signalés. Les vomissements qui ont marqué le début peuvent persister, il en est de même pour la diarrhée. Lorsqu'elle est intense qu'elle s'accompagne de régurgitations et de vomissements, le pronostic s'assombrit singulièrement. Le ventre n'est jamais rétracté, la rate et le foie ne nous ont jamais paru augmentés de volume, comme M. Teissier l'a signalé chez l'adulte. La langue sèche et blanche est fuligineuse et cornée dans les formes sévères, le pharynx et le nez présentent assez souvent des signes persistants de catarrhe muco-purulent.

La fièvre est constante, mais elle ne présente aucune régularité. La température varie d'un moment à l'autre, souvent il y a un degré de différence, parfois davantage entre deux températures prises à de courts intervalles.

Les températures très élevées sont rares dans les cas favorables.

Lorsque la maladie se prolonge, la température baisse, atteint la normale, s'y maintient quelques jours, puis remonte à nouveau. Dans les cas funestes, la température dépasse souvent 40°. Nous avons dans quelques cas constaté l'hypothermie, surtout dans les premiers jours de la méningite cérébro-spinale, puis la température est montée brusquement pour atteindre souvent alors un niveau assez élevé.

§ V. — Évolution.

L'évolution de la méningite cérébro-spinale n'a pas chez le nourrisson l'allure brutale et soudaine qu'on pourrait croire au premier abord. Sans doute, certains enfants amenés dès les premiers jours à l'hôpital et traités aussitôt, succombent malgré tous les efforts, au bout de quelques jours : les symptômes n'ont pas cédé un seul moment et l'état n'a cessé d'empirer depuis l'entrée de l'enfant jusqu'à sa mort. Dans d'autres cas, le traitement a été efficace et alors l'affection a évolué assez promptement vers la guérison. Ces cas à évolution relativement rapide sont exceptionnels.

Dans les autres circonstances, que la guérison ou la mort en soit la terminaison, la méningite évolue pendant 15 jours, 3 semaines, souvent davantage. C'est dans ces cas notamment qu'on observe des alternatives d'amélioration et de reprise qu'il est nécessaire de connaître.

En voici deux exemples : l'enfant Amiro..., dont la méningite cérébro-spinale avait commencé brusquement le 11 mars au retour d'une promenade, par des convulsions, était, le lendemain 12 mars, bien portant d'apparence. Sa mère l'amène à une consultation hospitalière où on la rassure sur l'état de son enfant. Les jours suivants l'enfant est mal en train, fébrile, pleure continuellement. Le 17 il a de nouvelles convulsions, la mère l'amène à l'hôpital Trousseau, dans le service du Dr Netter. Le traitement par le sérum anti-méningococcique est institué. Les jours qui suivent, la raideur se manifeste, puis s'accroît, mais le 20, 21, 22, 23, 24, l'état s'améliore de façon remarquable, les nuits sont bonnes, l'enfant tête bien, a une physionomie plus éveillée, la raideur diminue, une arthrite méningococcique que l'enfant présentait au poignet gauche entre en franche résolution ; tout à coup, le 27, la température monte, les différents symptômes réapparaissent et malgré l'énergie avec laquelle le traitement est appliqué, l'enfant meurt le 13 avril.

L'enfant Masu... a présenté une rémission sans doute moins franche. La température ne s'est pas abaissée franchement, la lecture de l'observation montre qu'il y eût dans la symptomatologie une rémission très marquée des phénomènes morbides du 14 au 18 mars. Le 19, de nouvelles convulsions, l'apparition d'une cécité complète avec strabisme convergent signalent une reprise offensive du mal. L'enfant, quoique traité à nouveau, mourut le 21 mars.

Dans ces cas, il s'agit d'enfants traités par le sérum et c'est la thérapeutique spécifique qui est sans doute responsable de l'amélioration passagère que nous signalons, il n'en est pas moins vrai que dans les cas non traités lorsque le sujet offre à l'infection méningée une certaine résistance spontanée, la même évolution se constate¹.

Au cours de ces évolutions *alternantes et prolongées*, un premier fait est remarquable, c'est qu'il n'y a pas de parallélisme absolu entre les différents symptômes qu'on observe; ainsi la fièvre remonte sans que la raideur s'accroisse, ou inversement, les contractures, les douleurs, l'agitation, peuvent s'exagérer sans que le thermomètre marque plus de 38°.

Un autre caractère important est l'amaigrissement excessif des malades. On ne saurait l'attribuer à l'inanition. C'est un trouble dystrophique d'origine nerveuse. Ce symptôme se constate, quelle que soit la terminaison de la méningite; il est extrêmement accentué dans les formes graves et, comme nous le verrons, dans les formes prolongées.

Terminaison. — Lorsque l'évolution se montre favorable, les symptômes s'atténuent peu à peu, les signes de raideur sont les derniers en date à disparaître, il est même particulier de noter que le signe de Kernig qui est inconstant chez le nourrisson à la période d'état, apparaît souvent au cours des phases tardives de la maladie, et peut persister après plusieurs jours d'apyrexie et de retour parfait à la santé, alors que la raideur de la nuque et du dos ont complètement disparu.

Dans d'autres circonstances, l'état s'aggrave: ou bien les contractures persistent et vont même parfois en s'accroissant, l'enfant est en opisthotonos complet, irréductible. Ou bien au contraire les contractures diminuent ou disparaissent, alors s'installe une sorte de faiblesse, de mollesse générales indiquant un état de

1. Une de nos observations déjà publiée (*Soc. méd. des Hôp.* 11 décembre 1908) vient confirmer cette assertion.

parésie des muscles, du tronc, de la nuque et des membres; l'adynamie est extrême, l'enfant est incapable de s'alimenter, l'amalgamisme est excessif, la pâleur très prononcée, les lèvres, la langue, la gorge sont sèches. Des convulsions viennent interrompre des périodes plus ou moins longues d'état subcomateux.

La phase terminale peut être extrêmement longue; en dernier lieu, en effet, la respiration prend le rythme de Cheyne-Stokes, le pouls est extrêmement irrégulier; les rougeurs subites, les sueurs abondantes, les paralysies partielles ou atteignant la moitié du corps donnent à cette longue agonie l'allure de la période ultime des méningites tuberculeuses.

Durée. — Pas plus pour le nourrisson que pour l'adulte, il n'est possible d'assigner une durée à l'évolution de la méningite cérébro-spinale. Avant l'emploi du sérum, ou bien dans les cas où il est employé si tardivement que son action ne saurait être efficace, la mort est à peu près fatale; elle survient en général de quinze jours à un mois après le début des accidents. Si la mort ne survient pas, l'affection évolue vers un processus d'hydrocéphalie subaiguë, dont il sera question plus loin.

Dans les cas où le sérum se montre actif, l'évolution est raccourcie, la guérison très fréquente : le 15^e jour, l'enfant Vaq..., le 17^e jour, l'enfant Blanc, le 14^e; le 10^e même, les autres nourrissons que nous avons traités pouvaient être considérés comme guéris. La durée peut être beaucoup plus courte, quand le diagnostic a été posé dès le début et le traitement institué aussitôt.

§ VI. — Complications et séquelles.

Les différentes complications de la méningite cérébro-spinale se rencontrent aussi bien chez le nourrisson que chez l'adulte. Ce n'est pas le lieu de les décrire ici, il nous faut seulement signaler celles qui s'observent le plus fréquemment et ont une allure clinique particulière à cet âge de la vie.

Les localisations extra-méningées du diplocoque de Weichselbaum, (le rhinopharynx et les jointures mises à part) sont rares. Göppert a étudié, en Silésie, des cystites chez les nourrissons atteints de méningite. Nous n'avons pas observé de faits de ce genre.

Les manifestations morbides de l'*appareil digestif* constituent, on l'a vu, un véritable symptôme par leur importance et leur fréquence. Leur persistance et leur gravité peuvent entraîner la mort, le processus méningé étant complètement terminé. Nous avons perdu de cette façon deux de nos petits malades guéris de leur méningite cérébro-spinale comme en témoignaient, non seulement l'évolution clinique, mais les vérifications anatomiques. Dans la convalescence de leur méningite cérébro-spinale, un choléra infantile les a emportés malgré la mise en œuvre de toutes nos ressources thérapeutiques.

Les phénomènes *paralytiques* qui témoignent d'une lésion du système nerveux nous ont paru plus rares encore chez les nourrissons que chez les sujets plus âgés.

Les complications atteignant les *organes des sens* ont, dans la méningite du nourrisson, une importance, une fréquence et une gravité plus grandes encore que chez l'enfant plus âgé. La cécité et la surdité, complètes, bilatérales, précèdent parfois la mort de peu de jours. Si l'enfant survit, il est bien rare que la lésion régresse et, comme l'a fait remarquer Trölsch, bien des aveugles, bien des sourds-muets ont eu dans leur enfance une méningite cérébro-spinale compliquée.

Une complication excessivement importante chez le nourrisson est l'*hydrocéphalie*. M. Netter a pu dire, qu'avant le sérum, presque tous les nourrissons méningitiques qui ne mouraient pas, devenaient hydrocéphales. Depuis l'emploi du sérum, cette évolution n'est plus la règle et l'hydrocéphalie, suite de méningite cérébro-spinale, est devenue une grande exception. Nous étudierons plus loin cette complication en exposant les symptômes des formes prolongées de la maladie.

L'*avenir* des nourrissons ayant présenté une méningite cérébro-spinale est un problème des plus importants. On admet aujourd'hui, que les complications de la méningite cérébro-spinale apparaissent en pleine période d'état, et si l'on a pu croire que certaines survenaient chez des sujets convalescents, c'est qu'on en avait méconnu l'apparition au milieu du cortège bruyant des accidents méningés. Cette loi est particulièrement importante pour le nourrisson. Nous avons cherché à en vérifier l'exactitude. Nous avons revu plusieurs mois après leur sortie, un grand nombre de ces petits malades, ils se développaient tous normalement et avaient tous regagné le poids des

enfants de leur âge. Il n'en est pas moins vrai que certains processus peuvent débiter dans le cours de la méningite et évoluer par la suite : ce sont la névrite optique et la surdité labyrinthique.

§ VII. — Formes cliniques.

Forme foudroyante. — Nous n'avons pas observé et nous ne croyons pas qu'on ait observé à Paris, au cours de la récente recrudescence de méningite cérébro-spinale, des méningites foudroyantes chez le nourrisson, alors que chez le grand enfant et l'adulte elles n'ont pas été exceptionnelles. Baginski, cependant, soutient depuis fort longtemps, qu'un certain nombre de nourrissons, pris brusquement de phénomènes convulsifs avec une ascension brusque et considérable de température et mourant dans les deux ou trois jours, sont en réalité atteints de méningite cérébro-spinale. Cette opinion est des plus vraisemblables. Il convient de ne jamais se contenter du diagnostic insuffisant de « convulsions », d'en chercher la cause dans chaque cas particulier. La pratique de la ponction lombaire permettra sans doute de vérifier l'hypothèse de Baginski.

Forme fruste. — La plupart des observations décrites sous le nom de formes frustes concernent en réalité des méningites cérébro-spinales diagnostiquées de façon précoce; nous avons insisté sur la constance presque absolue, la longueur presque toujours notable de la phase de symptomatologie fruste. Si l'enfant est examiné à ce moment par un médecin averti, le diagnostic fait et le traitement appliqué, l'évolution tourne court et les différents caractères cliniques ne se précisent pas. Nous croyons au contraire que si la méningite poursuit son évolution, elle ne reste pas fruste : comme le disent les classiques pour la méningite tuberculeuse, à une phase terminale la méningite cérébro-spinale « jette le masque » et se découvre. Göppert a insisté sur les modalités des cas frustes qu'il a observés : les symptômes habituels manquant, il notait seulement une fièvre élevée avec une pâleur cireuse du visage. Dans d'autres cas, la raideur et l'hyperesthésie peuvent être absentes, on constate seulement des douleurs dans la continuité des membres, une rapidité extrême de la respiration et du pouls, dont l'importance conduit à de faciles erreurs de diagnostic. Enfin, il est des cas où pendant fort longtemps on ne

constate qu'une seule manifestation appréciable, c'est la raideur de la nuque qui peut être extrême, s'accompagner d'une rétraction violente, sans que l'état général semble atteint, sans que les méninges manifestent d'une autre façon leur inflammation subaiguë. L'étude de cette forme nous conduira à examiner plus loin un problème à la solution duquel nous nous sommes appliqués : les liens de la méningite cérébro-spinale du nourrisson et de la *méningite basilaire postérieure* des auteurs anglais.

Méningite cérébro-spinale prolongée à forme cachectisante avec hydrocéphalie. — Il n'est pas très rare que la méningite cérébro-spinale du nourrisson, surtout quand le traitement sérique n'a pas été appliqué, ait une évolution subaiguë et même chronique : c'est au cours de ces méningites prolongées que se constitue l'hydrocéphalie, complication si redoutable, de la méningite cérébro-spinale du bas-âge. L'allure clinique des méningites cérébro-spinales prolongées des nourrissons rappelle celle que nous avons décrite ailleurs dans la méningite cérébro-spinale prolongée à forme cachectisante de l'adulte ¹.

Le début et les premiers jours de ces méningites chroniques rappellent absolument les manifestations morbides des méningites cérébro-spinales aiguës. Puis, au bout d'un temps variable, de quinze jours à un mois, les différents symptômes s'atténuent et une rémission semble annoncer la guérison prochaine. Cette rémission, il faut le noter, est bien rarement tout à fait franche et il persiste presque toujours quelques symptômes du mal, notamment un certain degré de raideur de la nuque.

Après quelques jours ou quelques semaines d'une amélioration relative, les accidents aigus reprennent : fièvre, raideur extrême, douleurs réapparaissent. On observe ainsi, pendant des semaines et des mois, des alternatives de sédation et d'aggravation et c'est petit à petit au cours de ces reprises successives, que se constituent ce qu'on pourrait appeler les stigmates de cette infection méningée subaiguë. Les caractères principaux en sont : des *troubles trophiques* extrêmement accentués, qui sont notamment une amyotrophie diffuse, une fonte grasseuse considérable, des *troubles psychiques* qui se manifestent chez le nourrisson par une torpeur et une somnolence singu-

1. Robert Debré. La méningite cérébro-spinale prolongée à forme cachectisante. *La Presse Médicale* 3 septembre 1910.

lières, des *troubles sensitifs* : douleurs spontanées et hyperesthésie cutanée. Enfin par l'*augmentation de volume de la tête* qui est due à la dilatation ventriculaire.

L'attitude des petits enfants immobiles dans leur berceau, est assez particulière : ils n'ont presque jamais les membres inférieurs pliés — genou et hanche fléchis — comme les sujets plus âgés. Au contraire, les membres inférieurs sont immobilisés en extension ; le pied même se place dans la continuité de la jambe étendue, comme dans la tétanie, la tête est violemment rejetée en arrière en hyperextension. La fonte musculaire et grasseuse est extrêmement accentuée : les membres sont d'une gracilité excessive, l'abdomen est creusé et sous la peau se dessinent les muscles de la paroi antérieure ; au thorax les côtes marquent leur relief ; au niveau de la face, la peau est ridée à tel point, que le visage grimaçant prend une expression simiesque.

L'état squelettique du corps contraste avec l'augmentation de volume de la tête. En effet, si l'on prend soin, au cours d'une méningite cérébro-spinale prolongée chez le nourrisson, de mesurer les différents diamètres de la boîte crânienne à quelque temps d'intervalle, on constate que ces diamètres augmentent, on voit en même temps que les fontanelles s'élargissent, et même, si les sutures sont peu solides, que certains os, les deux pariétaux par exemple s'écartent, laissant entre eux un petit sillon dépressible. A ce moment, la fontanelle est beaucoup moins saillante qu'aux premiers stades de la maladie, en effet la boîte crânienne s'élargit au fur et à mesure qu'augmente la quantité de liquide cérébral sous-arachnoïden et intraventriculaire. Le plus souvent ces sujets succombent au bout de quelques semaines. Parfois le processus inflammatoire cantonné au niveau des ventricules cérébraux se ralentit : l'affection devient chronique, l'hydrocéphalie augmente peu à peu et le crâne devient énorme. Ces malades peuvent vivre des mois dans un état précaire : des phases d'agitation avec grincements des dents, insomnie, vomissements et fièvre viennent interrompre la torpeur profonde dans laquelle ils sont habituellement plongés. En règle générale, une infection accidentelle finit par emporter ces sujets profondément cachectiques.

Méningite basilaire postérieure et méningite cérébro-spinale du nourrisson. — La première étude concernant la méningite basilaire

postérieure date de 1878. Gee et Barlow rapportèrent à ce moment 25 observations concernant des enfants de moins de deux ans. Ceux-ci présentèrent un syndrome essentiellement caractérisé par une projection extrême de la tête en arrière. A ce signe s'associaient souvent la raideur des membres supérieurs et inférieurs, parfois des convulsions, de la fièvre; l'hydrocéphalie enfin n'était pas rare. Après une évolution durant de trois semaines à quelques mois, les enfants mouraient en général. Les auteurs publièrent ces faits sous un titre caractéristique : *opisthotonos cervical des enfants*. Depuis cette publication, de nombreux auteurs anglais ont rapporté des faits du même ordre, où ils s'efforcent de distinguer ces manifestations méningées de la méningite tuberculeuse du nourrisson. Lees et Barlow, dans le traité de médecine de Clifford Allbutt (1899) publièrent un important article où ils décrivent longuement « la méningite basilaire postérieure », nom généralement accepté dans les pays anglo-saxons.

Voici les traits principaux de leur description. L'affection frappe les petits enfants avant l'âge de *un an* en général. Pendant la phase prodromique, le coryza et le catarrhe des premières voies sont souvent signalés. Les symptômes s'installent insidieusement. La nuque devient de plus en plus raide et la tête est rejetée en arrière. La colonne vertébrale s'incurve et l'enfant se met en opisthotonos; en même temps que cette raideur de la nuque et du dos, on constate l'apparition de signes oculaires qui manquent rarement : strabisme, inégalité pupillaire, paralysie de la musculature de l'œil, nystagmus, la cécité est plus rare ou tout au moins n'est souvent que passagère. A ces deux symptômes capitaux, opisthotonos et signes oculaires, se joint une hydrocéphalie progressive qui arrive à être très considérable. D'autres symptômes sont moins fréquents : ce sont la rigidité des membres, la torpeur ou bien l'agitation, les troubles respiratoires. L'amaigrissement au contraire est constant, il peut être considérable. L'herpès, les éruptions, les arthropathies sont très rares. La mort termine en général cette évolution insidieuse et prolongée au bout de sept à huit semaines.

Il suffit de comparer cette description au tableau clinique de la méningite cérébro-spinale dans le jeune âge que nous avons essayé de peindre, pour être frappé de leur analogie. Le coryza prémonitoire, l'insidiosité si fréquente du début, l'importance de la raideur

de la nuque et des troubles oculaires, l'évolution subaiguë, l'amaigrissement profond, la tendance à l'hydrocéphalie, sont des caractères que nous avons essayé de mettre en lumière dans la méningite cérébro-spinale du nourrisson, et si ces ressemblances n'ont pas été vues par la plupart des médecins anglais, c'est qu'ils avaient toujours dans la mémoire le tableau clinique de la méningite cérébro-spinale de l'adulte avec son début brusque, son évolution plus rapide, plus bruyante, la rareté, toute relative d'ailleurs, des troubles oculaires, l'absence d'hydrocéphalie cliniquement constatable, la fréquence plus grande de l'herpès et surtout semble-t-il en Angleterre, des éruptions cutanées.

Au reste, un certain nombre d'auteurs ont déjà soutenu l'identité de la méningite cérébro-spinale des nourrissons et de la méningite basilaire postérieure (Koplik, Holt, Netter, Comby). Les auteurs anglais n'ont pas volontiers souscrit à cette opinion et maints mémoires récents¹ montrent leur tendance bien nette : Séparer la méningite basilaire postérieure aussi bien de la méningite tuberculeuse que de la méningite cérébro-spinale épidémique; c'est une méningite « simple » (simple posterior basic meningitis), c'est-à-dire qu'elle n'est due ni au diplocoque de Weichselbaum, ni au bacille de Koch. Leurs arguments sont critiquables : ils invoquent l'âge peu élevé des sujets atteints de méningite basilaire, par rapport aux sujets atteints de méningite cérébro-spinale, l'évolution subaiguë, le début insidieux, la rareté de l'herpès et des éruptions, ce fait que dans la méningite cérébro-spinale on observe peu fréquemment la névrite optique et souvent une amaurose sans névrite, à l'inverse de ce qui se passe dans la méningite basilaire. Il est facile de se rendre compte de la faiblesse de ces arguments cliniques. Si l'hydrocéphalie enfin est si fréquemment signalée dans les observations de méningite basilaire, c'est parce que ces cas ont une évolution assez lente, alors que la méningite cérébro-spinale plus virulente en période épidémique emporte souvent les nourrissons avant que l'hydrocéphalie ait pu se constituer.

D'ailleurs toutes les observations de méningite basilaire postérieure n'ont pas la même allure clinique. Certains auteurs rappor-

1. Hildesheim. Méningite épidémique et méningite basilaire post. *Lancet* 20 mai 1905. — Houston *Br. med. Journ.* 1907. p. 1414. — Houston et Rankin *Lancet* 4 mai 1907. Eve et Cléments *Br. med. Journ.* 1908 p. 912. — Ker *ibid.* 1908, p. 1340).

tent des observations de méningite basilaire fruste caractérisée seulement par une raideur, avec rétraction considérable de la nuque qu'accompagne un malaise général peu intense, la maladie évoluant vers la guérison au bout de quelques semaines. Or, nous venons précisément d'observer, au cours de l'épidémie récente, des nourrissons ayant la symptomatologie fruste que signalent ces dernières observations. M. Netter, M. Comby, ont rapporté des faits du même ordre. M. Marfan a observé il y a quelques années¹ un nourrisson, que sa mère amenait à la consultation de l'hôpital uniquement parce qu'il refusait de prendre le sein, l'enfant en était empêché par une forte rétraction de la nuque. Ce symptôme attirait toute l'attention, les autres manifestations cliniques étant à peu près nulles.

On peut donc conclure qu'au point de vue *clinique*, il ne doit pas être décrit de méningite basilaire postérieure simple et que ce syndrome doit être confondu avec la méningite cérébro-spinale des nourrissons, dont il rappelle tantôt les formes prolongées avec hydrocéphalie, tantôt les formes frustes monosymptomatiques.

Au point de vue *anatomopathologique*, il est difficile de ne pas saisir les ressemblances entre la méningite basilaire et la méningite cérébro-spinale. A l'autopsie des enfants atteints de méningite basilaire, on constate l'existence d'un exsudat puriforme au niveau de la base du cerveau, occupant la face supérieure du cervelet; parfois, l'exsudat est plus discret et on ne trouve qu'un épaissement des méninges avec de nombreuses adhérences méningo-cérébrales. Les méninges rachidiennes sont quelquefois altérées de la même façon. Mais la lésion dominante est la dilatation des ventricules qu'on trouve remplis d'un liquide purulent ou louche. Or ce sont précisément les mêmes lésions que l'on constate à l'autopsie des nourrissons morts après l'évolution subaiguë de la méningite épidémique telle que nous venons de la décrire.

L'étude du liquide céphalo-rachidien, retiré par ponction lombaire, a pu contribuer à créer une fausse dissemblance entre ces deux méningites. En effet, si dans certains cas de méningite basilaire, le liquide rachidien est trouble, dans d'autres cas au contraire, le liquide rachidien — sinon le liquide ventriculaire — est clair. Ce caractère ne constitue pas un élément de différenciation. En étudiant avec

1. *Soc. de Pédiatrie* 16 janvier 1906.

M. Netter les modalités des liquides rachidiens limpides au cours des méningites cérébro-spinales, nous avons constaté que ceux-ci se rencontraient assez souvent (55 fois p. 100) à une période tardive de l'évolution des méningites¹. Il n'est donc pas étonnant qu'on ait pu constater cet aspect en ponctionnant des méningites basilaires qui souvent sont depuis longtemps en évolution insidieuse, lorsque le médecin est consulté. Cette notion des liquides rachidiens clairs, lymphocytaires, pauvres en germes pathogènes dans le décours des méningites cérébro-spinales, constitue à nos yeux, un argument de plus pour la fusion de la méningite cérébro-spinale et de la méningite basilaire des Anglais.

Dans ces derniers temps, la discussion a été portée sur le terrain de la bactériologie. Still autrefois avait étudié des germes isolés dans les cas de méningite basilaire observés par Barlow et avait conclu de ses recherches à l'identité du diplocoque de la méningite basilaire et du *diplococcus meningitis* de Weichselbaum. Un certain nombre de médecins anglais se sont élevés contre cette opinion (Houston, Rankin, Eve, Clements, Ker) et ont soutenu qu'il y avait deux affections distinctes et deux germes distincts : ils différencient le diplocoque de Still du diplocoque de Weichselbaum par les caractères suivants : le diplocoque de Still a une plus grande vitalité, une culture plus aisée en bouillon, une virulence inconstante pour les animaux de laboratoire; enfin l'agglutination par le sérum anti-méningococcique et la recherche de l'activité phagocytaire (opsonines) séparent nettement ces deux espèces microbiennes.

Ces arguments ne sont pas valables : le diplocoque de Weichselbaum pousse fort bien en bouillon, sa vitalité est variable suivant les races étudiées, sa virulence est peu constante pour les animaux d'expérience. Ces faits sont connus et nous avons pu les vérifier aisément. Ce que nous avons surtout cherché à vérifier, c'est le pouvoir agglutinant du sérum anti-méningococcique vis-à-vis des diplocoques isolés du liquide céphalo-rachidien de nos nourrissons méningitiques, en particulier dans les cas signalés plus haut, où l'évolution clinique rappelait exactement la description des méningites basilaires postérieures. Le diplocoque isolé par ponction lombaire fut toujours agglutiné à un taux élevé par le sérum anti-

1. Soc. de biol. 19 juin 1909.

méningococcique, sauf dans un cas ; on pouvait donc penser que ce cas correspondait à une infection par le diplocoque de Still et que l'opinion des auteurs anglais était fondée. Or en repiquant ce germe, nous avons pu constater avec M. Dopter, avec qui nous faisons ces recherches dans son laboratoire, que les échantillons du troisième repiquage étaient agglutinés à un taux normal par le sérum anti-méningococcique plurivalent¹. Au même moment (juillet 1909), Mlle M. Wollstein poursuivait à New-York sur le conseil de M. Flexner, des recherches analogues² et non seulement montrait que le diplocoque issu du liquide céphalo-rachidien de méningites basillaires était agglutiné par le sérum de Flexner (cultures repiquées) mais encore elle arrivait à provoquer chez le singe une méningite expérimentale typique en inoculant ce diplocoque.

On peut ajouter que le sérum anti-méningococcique a guéri des méningites basillaires. Notre expérience confirme sur ce point l'observation de Pointon et de Jeffreys.

L'identité clinique, anatomique, bactériologique et thérapeutique de la méningite cérébro-spinale et de la méningite basilaire postérieure est donc absolue³.

§ VIII. — Diagnostic.

Les difficultés du diagnostic clinique de la méningite cérébro-spinale chez le nourrisson sont extrêmes et c'est la ponction lombaire qui fournit le meilleur moyen de diagnostic. Nous devons donc faire tous nos efforts pour soupçonner le plus tôt possible la possibilité de la méningite cérébro-spinale et pratiquer la ponction lombaire de la façon la plus précoce.

Les erreurs de diagnostic les plus diverses sont journellement commises. Pour les éviter, il faut connaître toute la latence

1. C'est là l'application d'une loi générale bien mise en évidence pour le bacille d'Eberth par Rodet. M. Koch, élève de M. Dopter, a signalé déjà ce fait dans sa thèse (Études bactériol. sur le méningocoque, Th. de Paris 1909).

2. *Journ. of Experim. Med.* 1908 p. 476.

3. Dans les descriptions anciennes de méningite basilaire, on a confondu des faits qui relèvent, à n'en pas douter, de la méningite syphilitique, de méningites otitiques, de la méningite à pneumocoques, de la méningite grippale, etc... Les mêmes confusions ont été faites, jusqu'à ces tout derniers temps pour la méningite cérébro-spinale. Nous n'avons pas tenu compte de ces observations disparates dans la discussion qu'on vient de lire.

des phénomènes méningés dans les premiers mois de la vie, ne jamais porter de diagnostics peu précis (tels que « méningisme », « convulsions essentielles », « accidents méningés dus à une éruption dentaire » ou « causés par la présence de vers intestinaux » ou bien « par une intoxication digestive »).

Nous n'étudierons que les erreurs de diagnostic qui sont commises le plus fréquemment, qui sont le plus difficiles à éviter : la *pneumonie*, qui donne lieu à tant de difficultés diagnostiques chez le grand enfant, peut causer des erreurs chez le nourrisson ; dans l'une et l'autre affection, le début peut être violent, caractérisé par des vomissements ou des convulsions, avec brusque élévation de température. Dans la *pneumonie* du nourrisson, le signe de Kernig peut s'observer aussi bien que dans la méningite cérébro-spinale, un certain degré de raideur du tronc se rencontre fort bien. Quant à la dyspnée caractéristique de la *pneumonie*, nous avons signalé son existence au début de la méningite cérébro-spinale. Enfin, les signes physiques pulmonaires sont, comme on sait, bien souvent tardifs chez le nourrisson. Les cas douteux ne sont pas rares, tout au moins dans les premiers jours et on devra recourir à une ponction lombaire pour éclairer le diagnostic clinique.

Le diagnostic le plus souvent porté à la période fruste de la méningite cérébro-spinale du nourrisson est celui de *gastro-entérite*, erreur de diagnostic banale et grave. C'est une loi générale de séméiologie, sur laquelle insiste fréquemment M. Marfan, qu'en présence de troubles digestifs chez le nourrisson, il faut avant tout chercher une cause toxi-infectieuse plus ou moins lointaine ayant retenti sur le tube digestif et capable de créer des troubles digestifs secondaires. Cette notion ne sera jamais mieux appliquée qu'à la méningite cérébro-spinale, à laquelle il faut penser pour la trouver, quand les signes d'infection générale seuls sont apparents et les signes méningés peu évidents encore. Il faudra tenir compte de l'hypesthésie, des douleurs dans la continuité des membres, de la raideur de nuque ébauchée, des irrégularités du pouls et de la respiration.

Un diagnostic d'une extrême difficulté est le diagnostic entre les accidents méningés, notamment la méningite cérébro-spinale et la *tétanie des nourrissons*. MM. Babonneix et Tixier ont rapporté une observation où l'ensemble des symptômes d'une méningite cérébro-

spinale en avaient imposé pour une tétanie. Par la suite, on a isolé une forme clinique spéciale de méningite cérébro-spinale sous le nom de *forme tétanique*. Nous ne croyons pas devoir accepter cette forme clinique particulière, dont la dénomination peut amener à confondre des faits qu'il est en réalité nécessaire de distinguer.

Tout d'abord, dans quelques cas, le nourrisson présente, comme symptômes initiaux d'une *tétanie franche*, de la raideur extrême de la nuque, du tronc et des membres; on peut observer en même temps un certain degré d'hyperexcitabilité cutanée, parfois même des convulsions. On conçoit combien le diagnostic peut être difficile à cette période. Il devient manifeste lorsque la position des mains (mains d'accoucheur ou de scribe) et des pieds (spasme carpopédal), le phénomène de Trousseau (pendant les intervalles de repos), l'hyperexcitabilité mécanique (signe de Chvostek) et l'hyperexcitabilité électrique (signe d'Erb) sont devenus caractéristiques, mais au début des accidents, l'hésitation est telle que la ponction lombaire seule peut y mettre fin. Donc, dans cette première catégorie de faits, il s'agit de *tétanies simulant des méningites cérébro-spinales*; ce qui constitue une sérieuse difficulté de diagnostic.

Inversement, on peut observer au cours d'une méningite cérébro-spinale ou typique ou fruste, un signe unique de spasmophilie : le signe du facial. Comme le font très bien remarquer MM. Babonneix et Tixier, ce seul symptôme ne doit pas justifier le diagnostic de tétanie, car nous connaissons trop aujourd'hui la fréquence extrême de la spasmophilie latente des nourrissons, exclusivement caractérisée par l'hyperexcitabilité mécanique ou même seulement électrique des muscles. Nous avons pu personnellement observer dans le service de M. Netter une méningite cérébro-spinale typique chez une fillette qui présentait le signe du facial; dans un cas de méningite cérébro-spinale abortive, que nous avons observée dans le service de M. Marfan, ce signe existait également mais était peu marqué. On doit donc conclure de ces faits que la constatation du signe du facial ne doit pas suffire à éliminer le diagnostic de méningite cérébro-spinale.

Enfin, une dernière interprétation à laquelle font allusion MM. Babonneix et Tixier est fort plausible : rien ne prouve encore de façon irréfutable que toutes les tétanies soient d'origine parathyroïdienne et il est possible que certains syndromes tétaniques,

même dans toute leur netteté, s'observent au cours de la méningite cérébro-spinale et soient provoqués par celle-ci. Aucun fait précis ne permet de confirmer à l'heure actuelle cette dernière hypothèse, à laquelle se rattache peut-être la spasmophilie que nous avons observée chez un chien dans le décours d'une méningite cérébro-spinale expérimentale.

Une dernière étape du diagnostic doit être la distinction entre la méningite cérébro-spinale proprement dite et les autres manifestations méningées.

Entre la *méningite tuberculeuse* et la *méningite cérébro-spinale*, le problème angoissant du diagnostic se pose bien souvent; certains traits doivent être relevés, ils permettent d'orienter le diagnostic clinique. Il ne faut pas tenir un trop grand compte des antécédents héréditaires et familiaux, il nous est arrivé plusieurs fois, chez certains enfants de tuberculeux, chez certains frères cadets d'enfants morts de méningite bacillaire, de craindre cette dernière maladie, alors qu'il s'agissait de méningite cérébro-spinale curable. Au début, quand les symptômes méningés sont frustes, le diagnostic clinique est presque impossible et ce n'est qu'à la période des symptômes confirmés qu'on doit tenter de le faire; on peut le plus souvent y parvenir.

Une série de signes n'ont pas la valeur qu'on serait tenté de leur attribuer.

Ainsi, le début brusque a un intérêt diagnostique considérable et permet presque à coup sûr d'éliminer la méningite tuberculeuse, mais le début traînant, caractérisé par des phénomènes de torpeur et de somnolence, ne permet pas d'éliminer la méningite cérébro-spinale. L'amaigrissement n'est pas un symptôme à dédaigner: sans doute les enfants atteints de méningite cérébro-spinale maigrissent, surtout dans les formes durables qui produisent l'état cachectique sur lequel nous avons insisté. Mais si cet amaigrissement est aussi prononcé que celui des petits enfants atteints de méningite tuberculeuse, il est plus tardif: avant même de présenter des phénomènes méningés, le petit tuberculeux a déjà maigri d'une façon singulière. Les signes basilaires et les troubles oculopupillaires ne sont pas, chez le nourrisson, caractéristiques de la méningite tuberculeuse, nous avons vu leur fréquence dans la méningite cérébro-spinale. S'il est vrai qu'une température d'emblée très élevée (39° 5, 40°) soit en fa-

veur de la méningite cérébro-spinale et une fièvre moyenne (38°, 38° 5) en faveur de la méningite tuberculeuse, il faut reconnaître que ce signe est bien incertain, d'autant plus que des variations de température considérables d'une heure à l'autre se rencontrent au cours de ces deux affections. Le signe de Kernig est, aussi inconstant dans la méningite cérébro-spinale que dans la méningite tuberculeuse du nourrisson. L'hyperesthésie cutanée, les troubles vaso-moteurs, les irrégularités respiratoires, les modifications du pouls, seraient peut-être plus marqués dans la méningite tuberculeuse, encore que la méningite cérébro-spinale réalise fort bien ces manifestations cliniques.

Un certain nombre de symptômes ont une valeur diagnostique plus considérable : la rétraction extrême de la nuque, l'opisthotonos sont le fait de la méningite cérébro-spinale, alors que la méningite tuberculeuse ne crée qu'une raideur moins vive. L'agitation, l'excitation cérébrale consciente s'opposent à la torpeur rapide et profonde de la méningite tuberculeuse. Les vomissements cérébraux, la constipation opiniâtre avec rétraction du ventre, sont le propre de la méningite tuberculeuse. Le nourrisson atteint de méningite cérébro-spinale vomit au début de la maladie ou bien à une époque tardive quand son infection méningée a causé des troubles digestifs secondaires et notamment une diarrhée dont nous avons vu l'importance. La photophobie constitue, à notre avis, un signe de valeur : très fréquente dans la méningite tuberculeuse, elle est d'une extrême rareté dans la méningite cérébro-spinale.

L'impression d'ensemble, enfin, est souvent assez différente et vient préciser ces nuances cliniques : malgré l'intensité des signes méningés et infectieux, l'enfant atteint de méningite cérébro-spinale garde une certaine bonne mine. Il n'en est pas de même pour l'enfant atteint de méningite tuberculeuse, dont la fièvre est cependant moins vive et les symptômes méningés moins bruyants.

Le diagnostic de la méningite cérébro-spinale proprement dite avec *les autres méningites séreuses ou suppurées*, dues aux différents agents infectieux : pneumocoque, streptocoque, entérocoque, bacille de Pfeiffer... est, cliniquement, absolument impossible. Les symptômes sont en effet identiques dans ces différents cas et seules l'anamnèse et telle autre localisation particulière de ces différents agents pathogènes peuvent éveiller quelques doutes dans l'esprit du

médecin. Nous avons observé chez des petits enfants des méningites cérébro-spinales à pneumocoques, à bacilles de Pfeiffer, où seul l'examen du liquide céphalo-rachidien put nous permettre de faire un diagnostic précis. Il en est de même pour la méningite otogène. Son allure clinique rappelle singulièrement celle de la méningite cérébro-spinale. Nous avons insisté déjà ailleurs sur les difficultés de ce diagnostic¹.

Nous n'avons pas l'intention de faire ici une étude du *liquide céphalo-rachidien* dans la méningite cérébro-spinale du nourrisson, car il affecte les mêmes caractères que chez l'adulte.

En général il s'écoule aisément par la ponction lombaire, et même à cet âge on peut, sans aspirer, retirer de grandes quantités de liquide; 50, 60 centimètres cubes et davantage. L'aspect macroscopique du liquide recueilli est de la plus haute importance : presque toujours, le liquide est trouble, d'une coloration gris jaunâtre et au bout de quelques heures, on voit se former au fond du tube un culot très visqueux, jaune verdâtre, parfois remarquablement abondant, alors que la partie supérieure du tube s'éclaircit : souvent, surtout si l'on fait la ponction lombaire dans les premiers jours, l'aspect du liquide n'est pas si caractéristique, il est simplement opalescent. Par le repos, un réticulum fibrineux se forme à la partie centrale du tube, ayant l'apparence d'un long ver grisâtre et gélatineux. Sur les bords se déposent quelques flocons jaune clair, ressemblant à de la fleur de soufre. Quelquefois le liquide est absolument limpide : soit au début de la méningite (liquide clair des 24 premières heures), soit à une période tardive (liquide clair de la période avancée des méningites). Nous avons étudié avec M. Netter, les caractères de ces liquides clairs de la méningite cérébro-spinale².

Dans les liquides troubles ou puriformes, on constate une forte prédominance des polynucléaires plus ou moins altérés. Dans les liquides clairs, les éléments cellulaires sont rares, ce sont en général des mononucléaires ; s'il s'agit de liquides limpides de la période avancée, on trouve également des polynucléaires très altérés, trace de la phase purulente antérieure.

En colorant avec les méthodes appropriées les flocons fibrineux

1. A. Broca et R. Debré. Quelques aspects chirurgicaux de la méningite cérébro-spinale. Association française de pédiatrie, 1910.

2. A. Netter et R. Debré, *Soc. de Biol.* 29 mai et 19 juin 1909.

du liquide ou des préparations du culot obtenu par centrifugation, on trouve le plus souvent, sans aucune peine, le diplocoque de Weichselbaum intra et extra-cellulaire. Quelquefois les microbes sont d'une abondance extrême, parfois plus rares, il faudra les chercher alors avec persévérance et on pourra, dans la presque totalité des cas, les déceler, en y mettant beaucoup de patience, sinon dès la première ponction, tout au moins à la ponction suivante. Les cultures sur milieux appropriés et les autres méthodes de laboratoire fourniront un utile appoint au diagnostic.

Dans les *méningites cérébro-spinales prolongées*, les caractères du liquide céphalo-rachidien méritent d'être signalés. En règle générale, les méningocoques disparaissent des espaces médullaires. Les cas sont tout à fait rares, où 60, 70 jours après le début de la méningite on a pu encore les déceler dans le liquide obtenu par ponction lombaire. Le liquide s'éclaircit, il prend une teinte légèrement jaune ou grise, il contient une proportion anormale, mais le plus souvent faible d'albumine, les cellules y sont rares et presque toutes sont mononuclées.

Par contre dans les circonstances, encore assez exceptionnelles, où l'on a pu pratiquer une ponction crânienne, presque toujours le liquide ventriculaire s'est montré trouble, ou même purulent, alors que le liquide rachidien était clair : les cultures faites avec le liquide ventriculaire ont mis en évidence le diplocoque de Weichselbaum, tandis que le liquide rachidienensemencé se montrait absolument stérile.

Il est intéressant de rapprocher ces constatations des notions anatomopathologiques que nous avons rappelées à propos de la méningite basilaire postérieure.

Une observation clinique personnelle, fort intéressante à différents points de vue, nous a nettement montré que l'infection méningococcique pouvait provoquer un processus réactionnel absolument différent au niveau du rachis et de l'encéphale.

L'enfant Rain... Georges, âgé de 2 mois, entre le 24 mars dans le service du Dr Netter. Les accidents méningés datent du 12 mars. L'enfant est dans un état subcomateux. Nous pratiquons une ponction lombaire. Nous ne pouvons retirer que quelques gouttes de liquide céphalo-rachidien¹. Ce

1. La teinte jaune du liquide céphalo-rachidien a été souvent observée au cours des méningites cérébro-spinales, elle est due sans doute à de petites hémor-

liquide a un aspect tout à fait particulier. Il a une teinte jaune d'or, analogue à celle qu'on observe au cours des hémorragies méningées. Sur les lames obtenues après étalement du culot de centrifugation, on trouve fort peu de cellules : des hématies dégénérées, quelques lymphocytes et polynucléaires. Les globules blancs sont très altérés. Il n'y a pas de cocci sur les lames; cependant nous avons pu obtenir, avec ce liquide céphalo-rachidien, des cultures de méningocoques. Le lendemain, pour des raisons que nous exposerons plus loin, nous pratiquons une ponction ventriculaire : le liquide retiré du ventricule a un aspect tout à fait différent de celui que nous avons retiré la veille du canal rachidien : ce liquide est franchement purulent, a une teinte grisâtre, il contient de nombreux leucocytes polynucléaires fort altérés et d'abondants méningocoques.

Nous verrons en étudiant le mode d'introduction du sérum chez le nourrisson l'importance que présente cette absence de communication entre les espaces ventriculaires du cerveau et les espaces sous-arachnoïdiens du rachis.

Une autre remarque importante doit être faite à propos de l'interprétation des résultats de la ponction lombaire.

Quelquefois, loin d'apporter un aide au diagnostic, les résultats des examens de laboratoire conduisent à une interprétation erronée, il nous est arrivé en effet dans des cas où le diagnostic clinique était hésitant entre méningite cérébro-spinale et méningite tuberculeuse, de compter sur l'examen du liquide céphalo-rachidien pour sortir du doute. Or, l'examen de ce liquide ou clair ou légèrement opalescent mettait en évidence des diplocoques ayant les caractères du diplocoque de Weichselbaum, alors que l'évolution clinique ultérieure et l'autopsie faisaient voir que l'enfant était mort de granulie méningée. Nos faits personnels ne sont pas les seuls : l'association d'une infection due à un diplocoque semblable au germe de Weichselbaum a été vue par plusieurs auteurs¹. Dans un de nos cas, nous avons pu mettre en évidence cette *double infection*, les cultures

ragies méningées d'origine inflammatoire (Netter, Bard, Widal, Sicard). Ce qu'avait de particulier le liquide dans le cas présent, c'est une belle couleur jaune d'or, l'absence de tout élément microbien, la rareté des globules de pus. Cette constatation, que nous n'avons pu renouveler, nous conduit à penser qu'un certain nombre de cas considérés comme des hémorragies méningées fébriles, de cause inconnue, ne sont autres que des méningites cérébro-spinales à liquide jaune d'or, où l'on n'a pas isolé le diplocoque pathogène.

1. Avec notre collaboration, M. Lutaud a réuni les différentes observations où était signalée la présence simultanée du bacille de Koch et du diplocoque de Weichselbaum dans le liquide céphalo-rachidien et en a fait l'exposé critique (Thèse de Paris 1910).

du liquide céphalo-rachidien montrant la présence du méningocoque, alors que l'inoculation au cobaye de ce liquide tuait cet animal de tuberculose généralisée. L'interprétation de ces faits est délicate; il est vraisemblable que la méningite tuberculeuse a favorisé par un processus encore inconnu, la pénétration d'un diplocoque rhinopharyngé dans les méninges cérébro-spinales. A l'heure actuelle, le diagnostic clinique de ces formes associées est à peu près impossible : ni l'allure clinique, ni les caractères du liquide céphalo-rachidien ne sauraient y aider. On doit connaître la possibilité de pareils faits, dont l'existence n'est guère signalée qu'en période épidémique, et par conséquent chercher dans les liquides céphalo-rachidiens clairs ou à peine troubles, non seulement le diplocoque de Weichselbaum, mais encore le bacille de Koch, qui peut être l'agent principal de l'infection méningée.

§ IX. — Pronostic et traitement.

Le pronostic est extrêmement difficile à établir *dans chaque cas particulier*. L'état de santé antérieur du nourrisson ne paraît pas jouer un rôle considérable : nous avons vu survivre des petits enfants chétifs et au contraire mourir des nourrissons bien nourris, au sein, et ne présentant aucune tare pathologique héréditaire.

Au cours de l'évolution il ne faut pas trop se fier aux rémissions apparentes, à la chute thermique, à la diminution de l'agitation de l'enfant : il faut que tous les symptômes manifestent une atténuation progressive, simultanée et très persistante pour qu'on songe à la possibilité d'une guérison.

Si, au contraire, malgré l'intervention thérapeutique, la raideur persiste, si la torpeur s'installe, si les convulsions apparaissent à une période avancée de la maladie, si l'alimentation est compromise, si les troubles digestifs se déclarent, si l'enfant subit une fonte excessive et prend cet aspect particulier de pâleur, de mollesse et de maigreur qui a été signalé, le pronostic devient fatal, non pas comme on l'a vu, à très faible échéance, tant est longue l'agonie de ces nourrissons méningitiques.

L'examen du liquide céphalo-rachidien a un grand intérêt au point de vue du pronostic. La purulence plus ou moins accentuée

du liquide au début de la méningite n'a aucune valeur pronostique. Ce qui est grave, c'est la persistance du méningocoque dans le liquide rachidien après une série d'injections de sérum, ou bien la réapparition du méningocoque dans le liquide après qu'il en a disparu. Lorsqu'on constate ce signe lors d'une rémission, on peut en conclure que celle-ci sera suivie d'une reprise et il conviendra d'appliquer à nouveau la thérapeutique spécifique. Donc, même pendant les périodes d'amélioration clinique plus ou moins franche, on doit pratiquer des ponctions lombaires exploratrices assez fréquemment.

D'une façon globale, le pronostic de la méningite cérébro-spinale du nourrisson est très sombre. Avant l'emploi du sérum, Koplik, sur cent enfants de moins de deux ans, compte 78 morts, alors que pour les enfants de tout âge il a une proportion de 38 morts p. 100 en dehors des périodes épidémiques et de 51 p. 100 pendant les épidémies. M. Netter, avant l'emploi du sérum, estime que la mortalité au-dessous de deux ans est de 75 p. 100 et, en éliminant les sujets entrés moribonds à l'hôpital ou morts pour une autre cause que leur méningite cette proportion se réduit à 66, 6 p. 100, tandis qu'au-dessus de deux ans, la mortalité est de 23, 5 p. 100.

Depuis l'emploi du sérum, Koplik a observé une mortalité de 40 p. 100 chez les nourrissons et Flexner, tout au moins d'après ses premières statistiques, signale une mortalité de 46 p. 100.

Nous avons observé, dans les services du Dr Netter et du Dr Marfan 23 cas de méningite cérébro-spinale chez les nourrissons. La mortalité fut en moyenne de 43, 5 p. 100. En défalquant les décès survenus chez les sujets entrés moribonds ou les décès qui ne sont pas imputables à la méningite, ce pourcentage se réduit à 31, 5 p. 100. Au-dessus de l'âge de deux ans, la mortalité est de 13, 5 p. 100 (statistique personnelle).

Les chances de mort sont d'autant plus fortes que le traitement est appliqué plus tard. Ainsi, le traitement fut commencé, chez cinq nourrissons, dans les trois premiers jours de leur méningite, quatre ont guéri promptement, le cinquième, atteint d'une forme suraiguë, est mort deux jours après son entrée à l'hôpital. Chez quatre nourrissons, le traitement fut commencé du quatrième au septième jour, deux sont morts (dont un de broncho-pneumonie), deux ont guéri.

La plupart des nourrissons que nous avons observés ont été trai-

tés, la première semaine écoulée; de ceux-ci la plupart sont morts (13), trois seulement ont survécu.

Statistiques personnelles

(Nourrissons atteints de méningite cérébro-spinale étudiés dans les services du D^r Netter et du D^r Marfan).

Pourcentage des guérisons suivant la date où le traitement est appliqué.

DATE DU DÉBUT DU TRAITEMENT	POURCENTAGE DES GUÉRISONS
1 au 3 ^e jour	80 %
4 au 7 ^e jour	50 %
à partir du 7 ^e jour	19 %

GRAVITÉ DE LA MÉNINGITE DU NOURRISSON

Mortalité globale

Sujets âgés de plus de 2 ans.	13.5 %
Sujets âgés de moins de 2 ans.	51.5 %

Nous ferons une dernière remarque à propos du traitement qui doit être appliqué et poursuivi au moins avec autant de rigueur et de persévérance chez le nourrisson que chez l'adulte. Dans certaines circonstances, particulièrement fréquentes chez le nourrisson, nous rencontrons des obstacles à notre intervention thérapeutique.

Tout d'abord, chez certains nourrissons, il est matériellement impossible de pratiquer la ponction lombaire: la colonne dorsale est tellement incurvée, la raideur si accentuée, que l'aiguille ne peut pénétrer dans le canal rachidien.

Dans d'autres cas, on parvient à faire pénétrer dans la cavité rachidienne l'aiguille, mais il ne sort que quelques gouttes de liquide ou même la ponction reste blanche. L'injection de la dose convenable de sérum risque, dans ces cas, de provoquer des accidents de compression. D'autre part, les fausses membranes qui cloisonnant les méninges, empêchent l'écoulement du liquide céphalo-rachidien s'opposent de même à la pénétration intracrânienne du sérum injecté dans la cavité rachidienne.

Quelquefois enfin, l'enfant a été traité convenablement par des injections intrarachidiennes de sérum et, malgré cette thérapeutique, certains phénomènes morbides ne se modifient pas: la fontanelle reste tendue, la nuque raide, la tête rejetée en arrière, la som-

nolence comateuse ou les crises convulsives indiquent l'existence d'une hypertension crânienne. A la suite d'une méningite cérébro-spinale prolongée, une hydrocéphalie subaiguë évolue qui conduit progressivement à la mort, sans que les ponctions lombaires et les injections intrarachidiennes de sérum aient la moindre efficacité.

Ainsi, l'injection rachidienne de sérum peut être impossible, inutile ou même dangereuse, quand la pénétration intracrânienne du sérum antiméningococcique pourrait encore sauver le malade. C'est, guidés par ces considérations que Cushing et Sladen et nous-mêmes, sous la direction de M. Netter, avons tenté la ponction ventriculaire et l'injection intracrânienne du sérum antiméningococcique à des nourrissons.

Chez le nourrisson, dont la fontanelle n'est pas soudée, la technique est aisée. On enfonce une aiguille suffisamment longue dans l'angle de la fontanelle antérieure à deux centimètres et demi de la ligne médiane, on la fait pénétrer de trois centimètres environ en inclinant vers la ligne médiane, on pratique l'aspiration du liquide ventriculaire, ce qui a pour effet de débarrasser les ventricules d'un épanchement à la fois septique et trop abondant. L'introduction de sérum est plus délicate. Il importe en effet de ne pas introduire celui-ci dans la substance cérébrale où il pourrait être infiniment nocif (Lesné, Besredka), d'autre part Cushing et Sladen font remarquer qu'il serait fort dangereux d'introduire à ce niveau une quantité trop abondante de liquide. On devra donc introduire sensiblement moins de sérum qu'on a retiré de liquide purulent.

Ni les auteurs américains ni nous-mêmes n'avons remarqué d'accidents fâcheux pendant cette intervention.

Cushing et Sladen ont pratiqué chez l'enfant de six mois qu'ils ont soigné deux ponctions lombaires et cinq ponctions ventriculaires, dont quatre ont été suivies d'injections de sérum.

Chez l'enfant Rain... Georges âgé de deux mois, nous avons pratiqué deux ponctions lombaires et deux ponctions ventriculaires suivies de l'injection de 15, puis de 8 cmc. de sérum de Flexner.

Chez l'enfant Sansv... âgé de quatre mois, nous avons pratiqué trois ponctions lombaires et une ponction ventriculaire. Par celle-ci, nous avons pu recueillir 35 cmc. d'un liquide puriforme extrêmement riche en méningocoques. Nous avons injecté 15 cmc. de sérum antiméningococcique.

Chez l'enfant Tort... âgé de trois mois, nous avons pratiqué trois ponc-

tions lombaires et trois ponctions ventriculaires. Celles-ci nous ont permis de recueillir chaque fois 15 cmc. environ de liquide trouble, riche en microbes et ont été suivies de l'injection de 15 cmc. environ du sérum de Flexner.

Tous les enfants traités par ces injections intraventriculaires sont morts. Les quatre nourrissons, au moment où l'injection intraventriculaire a été faite, étaient dans un état désespéré et cette intervention n'avait que bien peu de chance de les sauver. Nous restons cependant convaincus que la ponction et l'injection ventriculaires pratiquée suffisamment tôt dans les cas où elle est formellement indiquée, pourra fournir des résultats favorables¹.

¹ A. Broca et R. Debré. *loc. cit.*— Tout récemment M. Fischer (de New-York) et MM. Triboulet, Rolland et Fenestre ont guéri des nourrissons atteints de méningite cérébro-spinale par l'injection intraventriculaire de sérum antiméningococcique (*Acad. de médecine*, 29 novembre 1910).

TROISIÈME PARTIE

RECHERCHES SUR LA SÉROTHÉRAPIE ANTIMÉNINGOCOCCIQUE

CHAPITRE PREMIER

LES INCONVÉNIENTS ET ACCIDENTS CONSÉCUTIFS AUX INJECTIONS INTRARACHIDIENNES DE SÉRUM

§ I. — *Accidents bénins de pathogénie connue.*

- A) Les douleurs au moment de l'injection de sérum.
- B) Les accidents sérotoxiques d'allure habituelle (maladie du sérum), éruptions, arthropathies, fièvre.

§ II. — *Comparaison entre les accidents sérotoxiques d'allure habituelle, consécutifs aux injections intrarachidiennes de sérum et ceux qu'on observe après les injections sous-cutanées.*

Les accidents sériques consécutifs à l'injection intrarachidienne obéissent aux mêmes lois que les accidents sériques observés à la suite de l'injection sous-cutanée.

Fréquence globale : sérum américain et sérum de l'Institut Pasteur de Paris.

Rôle de l'âge : la fréquence des accidents sériques augmente avec l'âge.

Dose injectée : la dose injectée n'a pas d'importance en ce qui concerne la fréquence des accidents sériques.

Nombre des injections : la répétition des injections à intervalles courts pendant la période préanaphylactique influe sur la fréquence des éruptions, suivant une courbe très spéciale.

Anaphylaxie.

§ III. — *Les accidents sérotoxiques de modalité particulière.*

Les accidents sérotoxiques à la suite d'injections intrarachidiennes peuvent prendre l'allure d'une reprise de la méningite. Comparaison avec les fausses reprises du croup après injection de sérum antidiphthérique.

Localisation élective de l'œdème sérique au niveau des méninges préalablement lésées.

Sous l'influence d'injections intempestives de sérum, les accidents méningés sérotoxiques s'accroissent immédiatement. Le phénomène d'Arthus méningé.

§ IV. — *Accidents graves survenant au cours de l'injection de sérum ou immédiatement après elle. Collapsus syncopal. Mort subite.*

Caractères cliniques. Discussion pathogénique. Influences mécaniques (variations brusques de pression, et compression des centres nerveux). — Destruction subite et massive des méningocoques.

Ces accidents sont des accidents sérotoxiques : excessivement rares après les injections sous-cutanées, plus fréquents après les injections intrarachidiennes. S'observent surtout, mais non exclusivement, chez les sujets en état d'anaphylaxie.

§ V. — *Conclusions pratiques concernant l'injection intrarachidienne de sérum.*

Il est inutile de rappeler ici les principes fondamentaux de la sérothérapie antiméningococcique. Nous ne nous proposons pas en effet de montrer les bons effets de cette méthode. La cause de la sérothérapie antiméningococcique est gagnée. Nous voulons, dans l'étude qui va suivre, insister sur les incidents, les accidents, les dangers même de l'injection intrarachidienne du sérum de cheval thérapeutique chez le méningitique. Cette étude clinique nous conduira à des recherches biologiques et expérimentales qui confirmeront et justifieront le mode d'emploi du sérum tel qu'il a été indiqué par M. Netter et nous-mêmes et préciseront certains points, sur le sort du sérum antitoxique d'espèce animale étrangère, introduit sous la peau ou dans la cavité rachidienne de l'homme et des animaux.

Nous diviserons l'étude des accidents de la sérothérapie antiméningococcique en deux parties.

Nous étudierons tout d'abord les accidents dont la pathogénie est connue et dont la gravité est en général insignifiante. Dans un deuxième chapitre, nous examinerons les accidents sérieux, graves ou mortels, dont la pathogénie est discutée.

§ I. — **Accidents bénins de pathogénie connue.**

A) L'injection de sérum peut être *douloureuse* même quand on a retiré une quantité suffisamment abondante de liquide et qu'on injecte avec lenteur et douceur. Ces douleurs, à vrai dire, sont surtout intenses, quand on est obligé d'injecter une quantité de sérum supérieure à celle du liquide soustrait par la ponction. Les douleurs siègent au niveau de la région lombaire et surtout le long des membres inférieurs. Ces douleurs peuvent arracher des cris aux malades et

provoquer une agitation extrême, des plus gênantes pendant l'injection du sérum. Elles peuvent s'accompagner d'une envie d'uriner très intense et de ténésme rectal. Il est assez exceptionnel d'observer au cours de l'injection, de l'incontinence des urines et des matières. Les douleurs peuvent persister plusieurs heures. Ces accidents reconnaissent pour cause l'irritation des filets nerveux de la queue de cheval, au milieu desquels on pousse l'injection de sérum et qui subissent de ce fait une compression et une irritation passagère.

Dans les cas où cette symptomatologie est de moyenne intensité, il n'en faut pas tenir compte et malgré les souffrances qu'on détermine traiter délibérément les malades par des injections intrarachidiennes. Mais lorsque ces douleurs deviennent trop intenses, lorsqu'elles provoquent de la part du malade une défense telle que la ponction lombaire et l'injection de sérum deviennent impossibles ou dangereuses, on doit (et on peut) éviter ces douleurs au malade. Il suffit comme l'ont recommandé les auteurs allemands et américains, d'injecter au patient quelque temps avant la ponction lombaire une petite dose de morphine (de $1/4$ à 1 centigramme une demi-heure avant la ponction). Nous avons employé cette méthode avec M. Netter et pu en apprécier la grande utilité. Elle ne nous a pas semblé présenter d'inconvénients et nous paraît recommandable, dans les cas où elle est indiquée.

B) Les accidents sérotoxiques d'allure habituelle. — Parmi les accidents bénins et de pathogénie connue, on doit ranger encore les manifestations banales de nature sérotoxique, que l'usage de la sérothérapie antidiphthérique a bien fait connaître. L'apparition rapide d'une éruption diffuse, ortiée et prurigineuse constitue le symptôme le plus fréquent, le plus passager et le moins pénible de cette *maladie du sérum*. Les arthralgies sont beaucoup plus rares. Il importera au cours de la méningite cérébro-spinale de ne pas confondre les éruptions dues à la méningite, et celles qui sont provoquées par l'intoxication sérique, de faire le diagnostic entre les arthropathies méningococciques et les arthralgies sérotoxiques.

Nous croyons pouvoir considérer l'observation suivante comme un exemple d'*arthropathie d'origine sérotoxique*.

François le Hen... âgé de 7 mois, reçoit, les 9, 10, 11 et 13 octobre, des

injections de sérum antiméningococcique. Le 14, il présente des plaques érythémateuses sur la région fessière. Ce jour, l'état général est excellent et l'enfant n'a pas de fièvre; l'érythème s'étend le lendemain à la région lombaire, puis à la face, et gagne enfin le cuir chevelu. L'enfant a une température de 37°6; il avait eu 37° les matins précédents. Le 18, l'éruption forme des placards très étendus, le prurit est intense. La mère nous fait remarquer que son enfant ne se sert pas du bras gauche. En effet, dès qu'on touche le bras, l'enfant manifeste une douleur assez vive, cette douleur est surtout intense au niveau de la région de l'épaule qui est infiltrée. Le 20, ces symptômes ont disparu. Pendant ces quelques jours, l'état général de l'enfant restait excellent, la diarrhée qui existait depuis le début de la méningite cérébro-spinale, avait cessé. Dans ce cas comme dans quelques autres il ne nous paraît pas douteux qu'on doive attribuer l'arthropathie au traitement, et non à la méningite.

On peut également observer une *poussée fébrile en clocher* (jusqu'à 39° ou 40°) qui n'est nullement en rapport avec une offensive nouvelle du méningocoque (fig. 1). Cette fièvre éphémère survenant juste à la période où éclatent les accidents sériques, on est en droit de la considérer comme une fièvre sérotoxique.

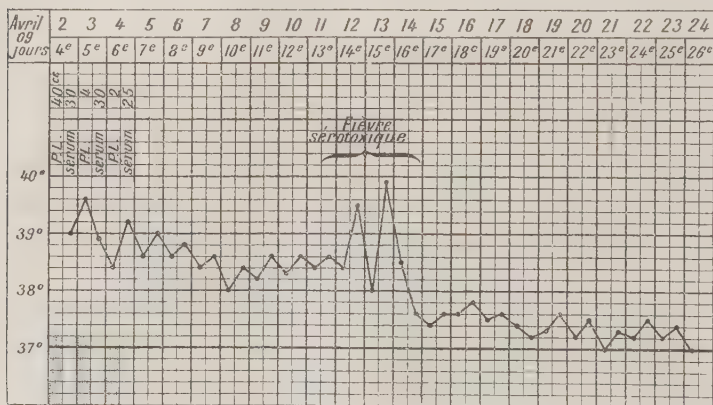


Fig. 1. — Exemple de fièvre, comme seul accident d'intoxication sérique.

Il nous a paru, dans quelques cas plus rares, que des troubles digestifs, vomissements et diarrhée, ou un malaise inexplicable, transitoire survenant dans la convalescence de la méningite cérébro-spinale, pouvaient également être attribués à l'intoxication par les albumines étrangères. Lorsqu'une éruption sérique ne coexiste pas

avec ces troubles, il est sans doute bien difficile de prouver d'une façon formelle leur nature sérotoxique.

§ II. Comparaison entre les accidents sérotoxiques d'allure habituelle consécutifs aux injections intrarachidiennes de sérum et ceux qu'on observe après les injections sous-cutanées.

Tels sont les accidents sériques d'allure habituelle, il nous a paru intéressant de rechercher si, après l'injection rachidienne, les accidents sérotoxiques obéissaient aux mêmes lois générales que celles qu'on a pu établir pour les accidents sériques, consécutifs aux injections sous-cutanées.

Avant toute recherche biologique, il était nécessaire de comparer *au point de vue clinique* les accidents observés au cours du traitement de la méningite cérébro-spinale et ceux qu'on voit si fréquemment au cours du traitement usuel de la diphtérie.

Fréquence globale des accidents sériques. — Nous avons étudié à ce point de vue 81 malades¹ mais nous devons en éliminer 20 qui sont morts avant la période des accidents sériques ou bien ont quitté l'hôpital avant cette date ou enfin se trouvaient en état d'anaphylaxie. Nous ne retiendrons pour notre étude que 61 malades, 22 d'entre eux ont présenté des manifestations sérotoxiques d'allure habituelle, soit une proportion de 36 p. 100

Cette proportion est extrêmement forte, car dans ses statistiques du pavillon de la diphtérie à l'hôpital des enfants malades, M. Marfan indique une proportion de 14 p. 100.

On pourrait supposer que les doses employées pour le traitement de la diphtérie sont dans l'ensemble plus faibles que les doses employées pour le traitement de la méningite, et voir dans ce fait la raison de la différence, que nous signalons. Nous ne saurions souscrire à cette opinion, car les chiffres cités plus loin montrent que les petites doses (moins de 50 cmc.) fournissent un pourcentage encore fort élevé : 44,4 p. 100, tandis que d'après les chiffres de M. Netter, dans le traitement de la diphtérie, après l'injection de

1. A. Netter et R. Debré. Éruptions sériques après injections intrarachidiennes de sérum anti-méningococcique. *Soc. de biologie*, 12 juin et 10 juillet 1909.

20 cmc. (ou moins) on a 11 p. 100, de 20 à 40 cmc. 19,99 p. 100 et de 40 cmc. (et plus) 25 p. 100 d'accidents sériques. La dose employée ne joue donc pas un rôle important,

La cause réelle de cette différence nous paraît être la suivante : nous avons employé pour le traitement de la méningite beaucoup plus souvent le sérum américain de Flexner, que le sérum fabriqué par M. Dopter à l'Institut Pasteur de Paris ; or les sérums fabriqués à l'institut Pasteur subissent une atténuation de leur toxicité par chauffage à 55° et vieillissement artificiel. Les chiffres suivants sont la preuve de ce que nous venons d'avancer. Sur 48 cas traités par le sérum de Flexner, nous avons observé 18 accidents soit 37,5 p. 100. Sur 14 cas que nous avons traités par le sérum de M. Dopter, nous n'avons observé que deux accidents sériques, soit 14 p. 100, chiffre qui correspond exactement à celui que M. Marfan a signalé après le traitement de la diphtérie.

POURCENTAGE DES ACCIDENTS SÉRIQUES

CAS TRAITÉS	SÉRUM	ACCIDENTS	POURCENTAGE
61	Chiffre global	22	36 %
48	Sérum de Flexner	18	37,5 %
14	Sérum de Dopter	2	14 %

Au reste, Currie ¹ a traité 50 méningites cérébro-spinales par des injections sous-cutanées de sérum et il a observé 14 éruptions sériques, soit 38 p. 100. Or, ces malades ont été traités par des injections sous-cutanées de sérum américain.

La comparaison de nos chiffres avec ceux de Currie montre avec netteté que la voie d'introduction n'a pas d'influence sur la fréquence de ces accidents sériques, puisque, avec le même sérum introduit sous la peau, Currie a 38 p. 100 d'accidents sériques, tandis que nous en observons 36,4 p. 100 après injection intrarachidienne.

Nous nous croyons donc autorisé à conclure que la fréquence des accidents observés par nous dans le traitement de la méningite cérébro-spinale par les injections intrarachidiennes de sérum est due à ce fait que nous avons employé le sérum, excellent du reste au point de vue thérapeutique, de Flexner.

1. Currie. — Réactions anormales du sérum de cheval, dans le cours du traitement sérique de la méningite cérébro-spinale. *Journal of hygiene*, 1908.

Rôle de l'âge. — On connaît cette loi établie à propos du traitement sérique de la diphtérie : les accidents sérotoxiques augmentent de fréquence avec l'âge. Nous avons pu la vérifier dans le cas qui nous occupe ; nous avons traité en effet un nombre presque égal de nourrissons (au-dessous de 2 ans) et d'enfants de 2 à 7 ans. Or, sur 25 nourrissons, 8 ont eu des accidents de sérum, soit 32 p. 100, et sur 21 enfants plus âgés, 12 ont eu des accidents de sérum soit 57,6 p. 100.

INFLUENCE DE L'ÂGE SUR LA FRÉQUENCE DES ACCIDENTS SÉRIQUES

CAS TRAITÉS	ÂGE DU SUJET	ACCIDENTS	POURCENTAGE
25. . . .	au dessous de 2 ans. . . .	8. . . .	32 %
21. . . .	de 2 à 7 ans.	12. . . .	57,6 %

Ces chiffres peuvent avec intérêt être rapprochés des chiffres analogues que MM. Marfan et Oppert¹ publiaient récemment, au sujet des accidents sériques consécutifs aux injections sous-cutanées de sérum antidiphtérique.

Dose injectée. — Guidés par l'évolution clinique, nous avons injecté dans les différents cas des quantités tout à fait variables de sérum. Certains de nos malades ont guéri avec 20 ou 30 cmc. ; chez d'autres nous avons dû employer dans les 15 premiers jours de leur méningite 100, 200 cmc. Or il résulte de nos chiffres que la quantité de sérum injecté dans cette première période (anté-anaphylactique) n'a aucune importance en ce qui concerne les accidents sériques. Sur 9 sujets ayant eu moins de 50 cmc. de sérum, 4 ont eu des accidents, soit 44,4 p. 100. Sur 55 malades ayant eu plus de 50 cmc (quelques-uns ont eu jusqu'à 200 cmc.) 21 ont eu des accidents sériques, soit 38 p. 100.

DOSE INJECTÉE

CAS TRAITÉS	DOSE INJECTÉE	ACCIDENT	POURCENTAGE
9.	moins de 50 cmc	4.	44,4 %
45.	plus de 50 cmc	21.	38 %

1. Marfan et Oppert. Les accidents sériques augmentent de fréquence avec l'âge des malades. *Soc. de Pédiatrie* 1909.

Ce tableau met donc bien en évidence que les doses injectées pendant les quinze premiers jours n'augmentent pas la fréquence des accidents sériques, elles s'additionnent à la première injection sans en changer les effets (Weill-Hallé et Lemaire)

Nombre des injections. — Nous avons également recherché si le mode d'administration du sérum, c'est-à-dire le nombre des injections, influe sur la fréquence des éruptions sériques. Ce rôle nous paraît très particulier et intéressant à signaler. Le tableau suivant en montre les particularités.

NOMBRE DES INJECTIONS

NOMBRE DES INJECTIONS	SUJETS TRAITÉS	ACCIDENTS	POURCENTAGE
de 1 à 3.	32.	11.	34 %
de 3 à 5.	16.	7.	47,5 %
plus de 5	18.	3.	16,66 %

Nous n'avons vu signalée nulle part, dans les publications si nombreuses concernant les accidents sériques, la particularité que le tableau ci-dessus met si nettement en évidence et que représente également la courbe ci-contre (fig. 2).

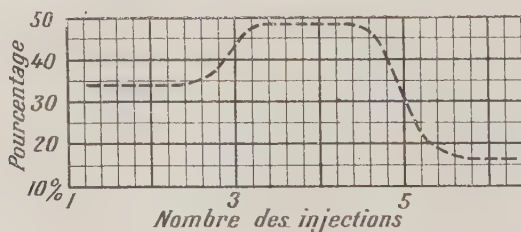


Fig. 2 — Courbe montrant l'influence du nombre des injections sur la fréquence des accidents sériques.

Ainsi, lorsqu'on pratique de 3 à 5 injections, on observe des accidents sériques un peu plus fréquemment que si l'on pratique seulement de 1 à 3 injections. Au contraire, si l'on pratique plus de 5 injections, les accidents sériques deviennent beaucoup plus rares. Cette constatation doit être rapprochée d'une série d'expériences de

Rosenau et Anderson¹ d'une part et de Besredka² d'autre part, concernant les accidents *anaphylactiques* chez le cobaye.

Ces auteurs ont constaté que, si au début de la période d'hypersensibilité on pratique chez le cobaye l'injection d'une dose forte (1/4 de cmc. dans le cerveau, 5 cmc. dans le péritoine) de sérum de cheval, cet animal ne réagit plus à une injection pratiquée en pleine période d'anaphylaxie, même si on lui injecte une dose qui, dans les conditions ordinaires de l'expérience, serait mortelle³.

Bien qu'il ne soit pas prouvé que les accidents d'anaphylaxie soient de même nature que les accidents sériques de première injection, ne sommes-nous pas en droit cependant d'émettre la supposition suivante?

Les injections répétées au delà de la 5^e on été faites chez nos différents malades précisément à tel moment qu'elles entravent la production des accidents toxiques de première injection, absolument comme l'injection faite au début de la période d'hypersensibilité entrave la production des accidents anaphylactiques.

Avant de porter une conclusion sur un sujet aussi délicat, il importerait que de nouvelles observations vinssent contrôler et vérifier nos constatations personnelles.

La *date d'apparition* des accidents sériques a varié du 7^e au 15^e jour avec un maximum de fréquence pour les 8, 9 et 10^e jour. L'influence du nombre des injections et de la quantité de sérum injecté sur la date d'apparition des accidents sériques nous a paru être nulle.

Anaphylaxie.

Les accidents sérotoxiques de modalité habituelle seront, au cours du traitement de la méningite cérébro-spinale, modifiés si le sujet se trouve en *état d'anaphylaxie*. Le malade a pu recevoir autrefois des injections de sérum de cheval (anti-diphtérique, anti-téta-

1. *Bull. hyg. lab. U. S.* 1906, n° 29.

2. *Bull. Institut Pasteur* Oct. et nov. 1908.

3. Rosenau et Anderson, Besredka estiment que le cobaye serait vacciné. Weill-Hallé et Lemaire pensent qu'il ne s'agit pas en réalité de vaccination, ce terme évoque l'idée d'une sorte d'immunité active, mais « d'une simple entrave toujours temporaire à l'établissement de l'hypersensibilité (*Semaine médicale* 15 septembre 1909).

nique) qui l'ont mis en état d'hypersensibilité; plus souvent il s'agit de sujets soignés tout d'abord pour une atteinte de méningite cérébro-spinale par des injections sériques qui présentent, par la suite de nouveaux accidents méningés, 10 jours, 15 jours après le début du traitement, c'est-à-dire en période habituelle d'anaphylaxie. On est amené par la reprise des troubles morbides à renouveler les injections intrarachidiennes de sérum.

Dans ces circonstances les éruptions sériques sont beaucoup plus promptes à se produire (diminution du temps d'incubation des accidents anaphylactiques), beaucoup plus intenses (importance de la réaction inflammatoire des accidents anaphylactiques), enfin peuvent s'accompagner de complications sérieuses comme l'œdème pulmonaire, trachéal et laryngé (gravité des accidents anaphylactiques).

En résumé, après les injections intrarachidiennes, les accidents sériques ne sont ni plus ni moins fréquents qu'après les injections sous-cutanées. L'âge du malade joue le même rôle dans l'un et l'autre cas. La quantité de sérum injecté n'influe nullement sur la fréquence, l'allure clinique, la gravité et la date des accidents sériques. La répétition des injections à intervalles courts pendant cette période préanaphylactique influe sur la fréquence des éruptions sériques suivant une courbe très spéciale sur laquelle nous attirons l'attention. L'état d'anaphylaxie modifie les accidents sériques suivant les lois reconnues par l'étude des accidents consécutifs aux injections sous-cutanées.

§ III. — Les accidents sérotoxiques de modalité particulière.

A côté de ces accidents sérotoxiques de modalité habituelle on peut observer, au cours de la méningite cérébro-spinale traitée par le sérum, une autre catégorie d'accidents qui relèvent, eux aussi, comme nous allons le voir, de l'injection thérapeutique de sérum. Les observations probantes qui en ont été publiées jusqu'à ce jour sont très peu nombreuses et la pathogénie exacte de ces accidents est encore discutée¹. Voici tout d'abord l'exposé des faits cliniques,

1. Au moment où ce chapitre (faisant partie d'une mémoire inédit) a été écrit (janvier 1940) les accidents de la sérothérapie antiméningococcique avaient peu attiré

d'après nos observations personnelles. Un premier ordre d'accidents se présente de la façon suivante :

De 8 à 20 jours environ après le traitement sérique de la méningite, apparaissent de *nouveaux symptômes méningés*. Ceux qui

l'attention. Il n'avait été publié que les observations suivantes : une observation de Holt concernant un enfant de 11 mois qui fut injecté en période anaphylactique et présenta, quatre heures après l'injection, une convulsion intense; la raideur qui avait disparu se manifesta à nouveau avec une très grande intensité (opisthotonos) en même temps que la température s'était élevée. Ces symptômes persistèrent quatre jours. Flexner qui rapporte (*loc. citat.*) l'histoire de cet enfant se demande à ce propos si l'anaphylaxie n'est pas en jeu dans ce cas. Deux autres observations avaient été rapportées très sommairement par Hohn. Il s'agit de morts subites au cours de l'injection intrarachidienne de sérum; dans les deux cas les sujets étaient atteints de méningite cérébro-spinale suraiguë extrêmement grave (*KlinJahrb.* t. XX). Une observation de MM. Salebert et Louis relatait un cas où il est possible qu'il y ait eu association de phénomènes sérotoxiques et de phénomènes infectieux (Salebert et Louis Un cas de méningite cérébro-spinale épidémique; accidents sériques, anaphylaxie. *Soc. méd. des hôp.* 15 juillet 1909). Cette réflexion s'applique également à une observation de Finley et White (Montreal, *Med. Journ.*, septembre 1908). Enfin une observation de MM. Ménétrier et Mallet concernait un nourrisson qui présenta des phénomènes sériques à allure méningée; ces symptômes traités plusieurs fois par des injections de sérum s'accroissaient chaque fois aussitôt après l'injection (Ménétrier et Mallet. Méningite cérébro-spinale à méningocoques. Traitement sérothérapique prolongé. Accidents d'intoxication sérique par intolérance en anaphylaxie. Guérison. *Société méd. des hôp.* 28 mai 1909; p. 1008).

Depuis ces derniers mois. les accidents de la sérothérapie antiméningococcique ont été l'objet de plusieurs publications. MM. Courtois-Suffit et Dubosc ont relaté un fait de mort chez un adulte auquel des injections intrarachidiennes de sérum avaient été pratiquées au moment où il présentait des accidents méningés d'origine sérique (Courtois-Suffit et Dubosc. Mort par accidents sériques dans un cas de méningite cérébro-spinale. *Société médicale des hôpitaux*, 31 décembre 1909). M. Hutinel a observé deux cas de mort rapide après des injections intrarachidiennes de sérum chez des enfants qui étaient en état anaphylactique, cet auteur relate une observation analogue de MM. Martin et Darré. (Hutinel. Sérothérapie et anaphylaxie dans la méningite cérébro-spinale. *La Presse médicale*, 2 juillet 1910). MM. Sicard et Salin ont observé des cas d'accidents sériques à allure méningée survenant quelques jours après la première injection de sérum et aggravés par l'injection intrarachidienne de sérum. (*Société médicale des hôpitaux*, 8 juillet 1910). D'autres faits ont été rapportés par M. Netter et M. Dopter (C. r. *Société de biol.*, 2 juillet 1910 et *Association française de pédiatrie* 1910.)

Ces différents auteurs se sont efforcés d'expliquer les accidents qu'ils avaient observés et ont fait intervenir des facteurs différents; ainsi M. Hutinel insiste sur le rôle de l'anaphylaxie. MM. Sicard et Salin sur l'importance des réactions méningées vis-à-vis de l'introduction d'une substance étrangère dans les espaces sous-arachnoïdiens. (Hutinel et Darré. Les accidents d'anaphylaxie sérique dans la méningite cérébro-spinale. *Journal médical français*, 15 septembre 1910, n° 9. — Sicard et Salin Communication au Congrès de Médecine, Paris, 1910. — Netter, Rapport à l'Association française de pédiatrie, 1910).

Malgré l'importance et l'intérêt de ces différents travaux, nous avons cru pouvoir garder notre texte primitif. Les faits que nous publions n'ont pas perdu de leur valeur et nous ne pensons pas avoir à modifier les conclusions que nous avons émises.

sont le plus fréquemment observés sont la raideur rachidienne et les douleurs. Quelquefois ces symptômes (raideur de la nuque signe de Kernig, céphalée) avaient complètement disparu, quand, brusquement, ils se manifestent avec intensité, ou bien ces symptômes persistaient, légers et en voie d'atténuation, lorsqu'on les voit très promptement s'accroître. Souvent ces troubles s'accompagnent d'élévation de la température, qui parfois en quelques heures atteint 39°,5 ou 40°, le plus souvent oscille entre 38° et 39°. L'agitation, l'insomnie, le malaise général sont fréquemment notés, les vomissements sont plus rares. Le médecin en présence de ce tableau clinique songe immédiatement à une reprise de la méningite : éventualité fréquente comme nous l'avons indiqué. Un signe pourtant peut attirer son attention, c'est la coexistence avec ces accidents méningés, d'une éruption ayant tous les caractères d'une éruption sérique. Ce symptôme manque souvent : la ponction pratiquée dans ces circonstances permettra seule de poser un diagnostic. En effet le liquide céphalo-rachidien est dans ces cas limpide, presque toujours pauvre en cellules et ne contient aucun germe pathogène.

Ce renseignement de la plus haute valeur empêchera de pratiquer l'injection du sérum et on constatera alors que spontanément sans l'aide d'aucune thérapeutique, comme « par enchantement », ces accidents disparaissent.

Les observations suivantes peuvent être données comme exemples typiques de ces accidents de modalité spéciale.

I. L'enfant Lucien Bla... (fig. 3), âgé de trois mois, entre le 12 mars à la crèche de l'hôpital Trousseau pour une méningite cérébro-spinale datant de 48 heures. Il reçoit, le jour de son entrée, puis le 13 et le 14 mars, 3 injections de sérum (40 cmc.). A la suite de ce traitement, la fièvre qui était élevée (40°) tombe, la raideur de la nuque et le signe de Kernig disparaissent, si bien que le 18 l'enfant a la nuque absolument souple et un état général excellent. Le 21 apparaît aux membres inférieurs une éruption papuleuse confluyente. Le lendemain la fièvre monte, l'enfant est agité. La nuit du 22 au 23 est très mauvaise, le nourrisson s'agite, crie, vomit le peu de lait qu'il a tété. Le 23, la température est de 39°. La nuque est raide à nouveau ainsi que les membres inférieurs ; un strabisme léger et intermittent que nous avons noté le jour de l'entrée à l'hôpital réapparaît. Aux membres inférieurs on constate l'apparition

d'une éruption pétéchiale avec infiltration œdémateuse du tissu cellulaire sous-cutané.

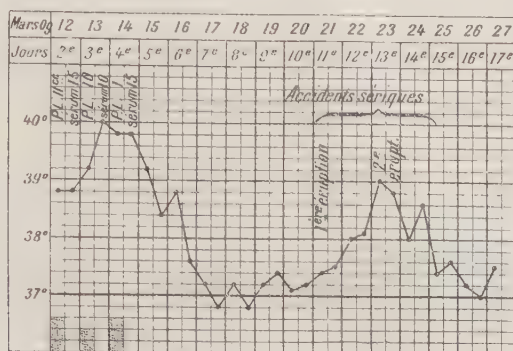


Fig. 3. — Lucien Bla... (3 mois) Accidents sériques à allures méningées.

Le 24, la fièvre diminue ainsi que la raideur. Il apparaît un peu de diarrhée. Le 25, tout était rentré dans l'ordre.

II. Christian Goust... âgé de 6 ans (fig. 4), est soigné pour une méningite cérébro-spinale grave à partir du 14 mai et il reçoit 250 cmc. de sérum. Tous les symptômes régressent. Le 27 mai, l'état général est excellent, la souplesse est presque normale, l'enfant tourne facilement

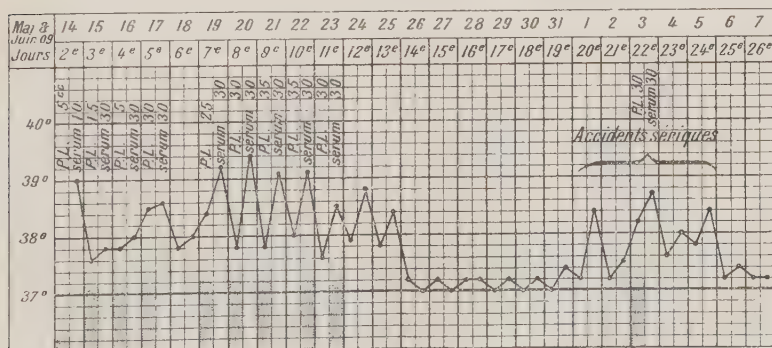


Fig. 4. — Christian Goust... (6 ans) Accidents sériques à allures méningées.

la tête et se meut aisément dans son lit. Le 1^{er} juin, poussée thermique sans aucune manifestation méningée. Les jours suivants la fièvre persiste, la céphalée réapparaît, de même que la raideur de la nuque, le signe de Kernig qui avait persisté à l'état léger devient plus marqué.

On pratique une ponction lombaire qui permet de retirer un liquide absolument clair ne contenant ni cellules, ni microbes. Il est absolument stérile. Comme nous le verrons plus loin (v. la courbe fig. 6) une injection intempestive de sérum accentue aussitôt ces différents troubles. Le 6 juin tous ces symptômes ont disparu.

III. L'enfant S... âgé de 11 mois (fig. 5) reçoit le 22, 23 et 24 juin des injections de sérum antiméningococcique pour une méningite cérébro-spinale datant de 3 jours. Les différents symptômes s'amendent et la

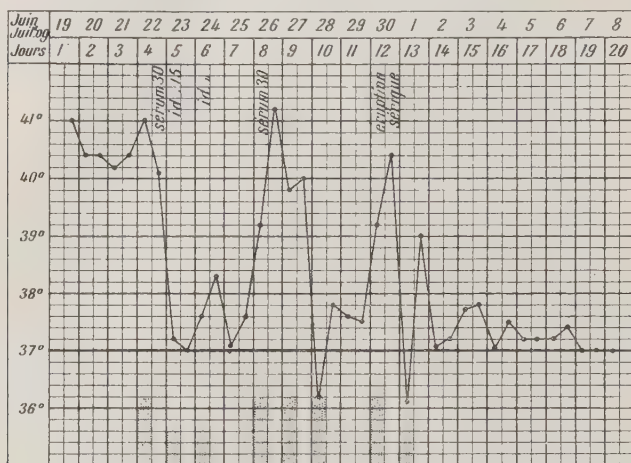


Fig. 5. — S... (11 mois) Accidents sériques à allures méningées.

température tombe à la normale. Mais le 26, les phénomènes pathologiques réapparaissent, nécessitant une nouvelle série de trois injections de sérum (30 cmc à chaque injection¹). Le 28 et le 29, l'état est excellent. Le 30, la température remonte brusquement jusqu'à 40° et on constate l'existence d'une éruption sérique; l'enfant manifeste une agitation extrême et la raideur apparaît avec autant de netteté qu'au cours des deux poussées précédentes. Or les ponctions lombaires du 30 et du 1^{er} montrent des liquides absolument privés de méningocoques (frottis et cultures). Comme nous le verrons plus loin, les injections de sérum qui furent faites aussitôt après ces deux ponctions lombaires accentuèrent chaque fois ces troubles morbides, qui disparurent le 2 juin (voir la courbe fig. 7).

Il est bien évident que, si l'on vient à pratiquer mal à propos une injection intrarachidienne de sérum chez un sujet présentant ces

1. Sur la courbe une seule de ces injections est notée explicitement.

accidents méninges qui sont précisément d'origine sérique, on provoquera l'accentuation des phénomènes. Ce ne sera plus alors plusieurs jours après l'injection de sérum que ces accidents se produiront, mais trois heures, deux heures, une heure parfois après l'injection du sérum, on verra la raideur augmenter, la température monter, la céphalée, les douleurs s'accroître. Nous avons personnellement observé deux faits caractéristiques à cet égard.

Chez l'enfant Goust... nous avons — croyant à une rechute — pratiqué une injection de 30 cmc de sérum pour des accidents sérotoxiques à allure méningée; le soir même, la température

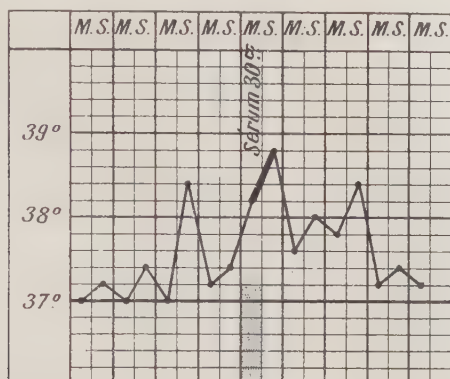


Fig. 6. — Extrait de la courbe de l'enfant Goust... Une injection intempestive de sérum accentue la fièvre et les symptômes méningés d'origine sérotoxique.

montait et les symptômes s'accroissaient; de même chez l'enfant S... où deux injections successives augmentèrent chaque fois les phénomènes méningés et accentuèrent la fièvre. Les courbes ci-jointes (fig. 6 et fig. 7), montrent avec netteté cette accentuation immédiate des accidents sérotoxiques sous l'influence du traitement sérique appliqué mal à propos.

On voit combien il est important de distinguer ces accidents sériques d'une reprise de méningite. Les symptômes cliniques se ressemblent, seule la ponction lombaire peut, comme on l'a vu, permettre d'éviter l'erreur et d'empêcher qu'on ne traite par le sérum des accidents sériques.

Il nous paraît en effet hors de doute que ces symptômes présentés par les convalescents de méningite cérébro-spinale traités

par des injections intrarachidiennes de sérum spécifique sont bien *des accidents sériques à allure méningée*.

Ce mode de manifestations sérotoxiques mérite d'être rapproché de certains faits observés dans le décours de laryngites diphtériques

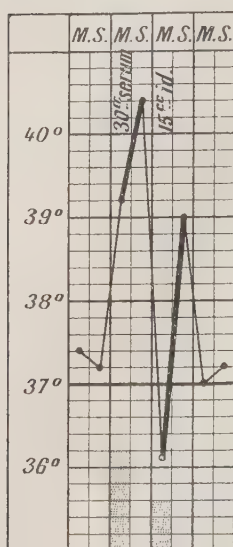


Fig. 7. — Extrait de la courbe de l'enfant S.... A deux reprises des injections intempestives de sérum accentuent la fièvre et les accidents méningés d'origine sérotoxique.

traitées par le sérum de Roux. Il peut arriver dans ces cas que l'enfant présente, en pleine convalescence, une reprise des accidents laryngés¹. Or, ceux-ci sont dus, non pas à l'infection par le bacille de Loeffler, mais à une localisation élective de l'œdème sérique au niveau du larynx préalablement lésé par la diphtérie. Ils s'agit, croyons-nous, d'un processus analogue dans les cas qui nous occupent : les symptômes méningés et généraux que nous venons de signaler sont sans doute causés par *l'œdème sérotoxique des méninges cérébro-spinales, l'atteinte préalable des méninges favorisant cette localisation élective du processus*.

Que l'œdème méningo-encéphalique soit capable de provoquer des accidents rappelant la méningite aiguë, nous en trouvons la preuve en lisant une observation de MM. Achard et Laubry qui ont constaté que l'injection sous-cutanée d'une solution saline avait provoqué chez un pneumonique, en état de rétention chlorurée, des accidents rappelant une méningite aiguë et qui étaient dus en réalité à une hydropisie arachnoïdienne causée par la rétention des chlorures.

D'autre part nous avons vu que si l'on injectait du sérum à des sujets présentant ces phénomènes méningés, que nous pensons précisément être d'origine sérique, les symptômes méningés s'accroissaient aussitôt après l'injection. Or, on sait que les accidents anaphylactiques peuvent se manifester par l'apparition presque

1. Sevestre et Aubertin *Soc. de Pédiatrie* avril 1903. Mya, *Mon. f. Kinderheilk* II, 1903, p. 527. Von Pirket et Schick. *Die Serumkrankheit*, 1905.

immédiate après l'injection sous-cutanée d'une sorte d'infiltration œdémateuse du tissu cellulaire avec rougeur extrême de la peau au lieu même de l'injection. On désigne sous le nom de phénomène d'Arthus ce *pseudo-phlegmon d'origine sérique*, en souvenir des accidents observés par cet auteur chez l'animal. N'est-il pas légitime de supposer que *chez les sujets anaphylactisés il s'est produit un véritable phénomène d'Arthus méningé et que l'œdème sérotoxique se produisant au lieu même de l'injection, c'est à dire au niveau des méninges, a provoqué le syndrome méningé immédiat et transitoire que nous venons de dépeindre.*

§ IV. — Accidents graves se produisant au cours de l'injection de sérum ou immédiatement après elle.

Cette première catégorie d'accidents de modalité particulière est pénible pour le malade et n'est pas sans soucier le médecin qui le traite, mais ces troubles, pour sérieux qu'ils soient, s'ils sont reconnus et qu'un traitement intempestif ne vient point à les accentuer, cessent spontanément et ne présentent point de gravité. Il n'en est pas de même pour une deuxième sorte d'accidents qu'il nous faut examiner à leur tour.

Ces accidents dangereux se présentent de la façon suivante. Ils se produisent immédiatement après l'injection intrarachidienne de sérum ou dans le cours même de celle-ci. Pendant qu'on injecte dans le canal rachidien le sérum thérapeutique, tout à coup on voit que le malade pâlit, ses yeux se ferment à demi, la respiration devient plus superficielle et plus lente, le pouls plus faible, les aides qui tiennent le malade pendant l'opération sentent que la raideur qu'ils essayaient de vaincre, fait place à une mollesse progressive. A l'apparition de ces symptômes, on cesse aussitôt l'injection. La rougeur immédiatement monte au visage du malade, la raideur réapparaît, la respiration et le pouls reprennent leur allure normale. Le sujet n'a même pas perdu connaissance.

A un degré de plus, on assiste à un *collapsus syncopal* extrêmement émouvant et inquiétant. Nous avons personnellement observé trois cas de syncope au cours de l'injection intrarachidienne de sérum antiméningococcique. L'importance de ces incidents et les

discussions auxquelles ils peuvent donner lieu nous commandent d'en relater l'histoire avec quelques détails.

I. L'enfant Maria F... âgée de 19 mois, entre à l'hôpital le 30 mai pour une méningite cérébro-spinale qui a débuté la veille par des troubles digestifs. A son entrée, le nourrisson présente des troubles digestifs, mais n'a pas la moindre ébauche de signes méningés. Le lendemain 31 mai, la symptomatologie est un peu plus nette, l'enfant est abattue et somnolente. On craint une méningite tuberculeuse. Le ponction lombaire est pratiquée. Elle permet l'écoulement d'un liquide purulent, qu'un examen ultérieur devait montrer très riche en méningocoques. On retire 30 à 35 cmc. de liquide. On injecte 30 cmc. de sérum de Flexner. Le soir, l'agitation et la dyspnée sont vives, l'état est grave. Le lendemain l'enfant est en meilleur état, une première ponction ne permet de retirer que quelques gouttes de liquide louche, on injecte cependant sans difficulté 15 cmc. de sérum de Flexner. Pour s'assurer que l'injection a été bien pratiquée dans les espaces arachnoïdiens, on repique dans l'espace supérieur, il s'écoule un liquide trouble et jaunâtre, mélange de liquide céphalo-rachidien et de sérum, on injecte sans difficulté 15 nouveaux cmc. à ce niveau. La journée est calme, l'enfant est abattue, somnolente, à une soif intense, la nuit est bonne. Mais le lendemain 2 juin, la respiration est extrêmement rapide, le pouls incomptable. L'enfant est trémulante, l'impression générale est mauvaise. On pratique une troisième ponction lombaire. Il s'écoule facilement un liquide louche, on en retire une quantité assez abondante : une trentaine de cmc. environ. Puis on injecte en trois fois 30 cmc de sérum. L'enfant est couchée sur le côté comme pour chaque ponction, la tête basse, les membres inférieurs légèrement soulevés sur un oreiller. L'injection est poussée lentement. Pendant toute l'injection, l'enfant, qui a une polypnée intense, geint et s'agite continuellement puis se calme vers la fin et, au moment où l'injection est terminée, on constate un arrêt complet de la respiration. La face est pâle et tirée, les yeux entr'ouverts sont fixes, le réflexe cornéen est aboli, on croit à une syncope mortelle. Cependant, l'auscultation du cœur montre des battements faibles, quoique le pouls ne soit plus perceptible à aucune artère. On pratique la respiration artificielle et l'injection de deux seringues d'huile camphrée à quelques instants d'intervalle. Au bout de peu de temps, l'enfant fait quelques mouvements respiratoires et bientôt la vie reprend complètement. Cette enfant par la suite guérit de sa méningite cérébro-spinale sans autre incident.

II. L'enfant Marcelle Schneid... âgée de 19 mois, présente les premiers symptômes d'une méningite cérébro-spinale le 8 septembre. Elle entre le 20 septembre dans le service de M. Marfan et nous la traitons depuis cette date. Le 5 octobre, après des alternatives d'amélioration et d'aggravation, l'enfant était en mauvais état, faciès pâle, traits flétris, corps très amaigri, raideur très accentuée. Une difficulté extrême de l'alimentation assom

brissait le tableau clinique depuis plusieurs jours. L'enfant avait reçu à cette date 140 cmc. en 9 injections. A chaque injection on avait pu retirer une quantité de liquide appréciable, sauf deux fois cependant où nous avions injecté 15 cmc. de sérum après avoir pu extraire seulement 1 cmc. de liquide rachidien la première fois et 4 cmc. la deuxième fois. Le 5 septembre, nous arrivons à grand-peine à extraire 5 cmc. et nous injectons très doucement et avec une très grande lenteur 10 cmc. de sérum de Flexner. A la fin de notre injection l'enfant présenta une syncope qui eut la même allure inquiétante que celle de l'enfant Maria F... La respiration artificielle aussitôt pratiquée, les flagellations violentes de la face et des membres raniment l'enfant. Par la suite, la méningite continua à évoluer et quelques jours plus tard, l'enfant succomba. L'autopsie ne put être pratiquée.

III. L'enfant Amirot..., âgé de 11 mois, le 26^e jour de sa méningite cérébro-spinale traitée depuis le 8^e jour par des injections sériques, a reçu 150 cmc. de sérum (en 11 ponctions). Il est dans un état très grave : nous pratiquons une 12^e ponction lombaire et nous retirons très aisément 35 cmc. de liquide louche, puis nous injectons 15 cmc. de sérum de Jochmann. Aussitôt après la ponction, l'enfant est pris de tremblements, il pâlit subitement et sa respiration s'arrête, il a une brève convulsion généralisée à tout le corps. Nous le ranimons aisément. Cet enfant devait mourir 10 jours plus tard ayant subi sans incident 5 nouvelles injections de sérum.

Il est des cas enfin où le *collapsus aboutit à la mort*.

Nous avons pu observer un cas de mort subite à la suite d'une injection intrarachidienne de sérum antiméningococcique dans les circonstances suivantes :

Le 28 juin, on amène à l'hôpital un nourrisson âgé de 4 mois et demi, chétif, ne pesant que 2 kilos 400. L'enfant serait malade, depuis 2 jours, il est abattu et a la diarrhée. L'examen physique permet de constater, à l'exclusion de tout autre signe, l'existence du signe de Kernig et d'une tension anormale de la fontanelle. L'état général est mauvais, le pouls incomptable, la langue rôtie, la température de 39°. La ponction lombaire est pratiquée avec toutes les précautions d'usage, l'enfant est couché la tête basse. La rachicentèse est très aisée, il s'écoule un liquide louche dont nous recueillons 30 cmc. environ. Cette ponction évacuatrice est suivie d'une injection de sérum (sérum de Flexner) ; une première dose de 15 cmc. est poussée très doucement, l'enfant continue à crier et à se débattre. Une 2^e dose de 15 cmc. est injectée très doucement et pénètre avec la plus grande facilité. L'enfant est surveillé tout le temps de l'opération. Vers la fin, nous nous apercevons subitement que la respiration s'arrête et nous retirons immédiatement l'aiguille. Nous pratiquons la respiration artificielle. Le cœur bat encore très nettement. Cependant,

malgré tous nos efforts, injection d'huile camphrée, tractions de la langue, respiration artificielle prolongée pendant 25 minutes, l'enfant ne revient pas à la vie. L'examen du liquide céphalo-rachidien montra qu'il s'agissait d'une méningite à pneumocoques et l'autopsie permit de constater, non seulement l'existence d'une méningite purulente pneumococcique, mais encore un épanchement pleural purulent du côté droit et une otite suppurée. Pleurésie et otite étaient également dues au pneumocoque.

On voit que ces graves accidents, que nous avons observés chez des nourrissons, se sont produits dans des circonstances assez différentes : à la troisième ponction chez un nourrisson résistant, dont la méningite cérébro-spinale en voie d'amélioration devait guérir, à la 10^e et à la 12^e injection chez deux enfants mortellement atteints ; enfin à la première injection chez un nourrisson cachectique, atteint d'une septicémie à pneumocoques, à localisations multiples.

Ces différents accidents ont eu la même allure clinique : le symptôme initial et dominant est l'arrêt de la respiration, le cœur continuant à battre. Dans les cas graves une perte de connaissance complète s'ensuit, qui peut se terminer par la mort.

On doit rechercher quelles sont les causes possibles de ces accidents. Ces causes peuvent être les suivantes.

a) On sait que la ponction lombaire, à elle seule, est capable de provoquer des phénomènes de collapsus, et même la mort subite. Il existe à notre connaissance 33 observations de mort à la suite de ponctions lombaires. Ces cas doivent d'ailleurs être discutés et après une critique des observations, on constate qu'un petit nombre seulement d'entre elles méritent d'être retenues. En examinant ces dernières de près, on s'aperçoit que dans la plupart des cas, où la mort doit être attribuée à la ponction lombaire, celle-ci a été pratiquée dans de mauvaises conditions (malade non couché, malade se levant après la ponction...). Quand on prend les précautions d'usage, la ponction lombaire ne semble être dangereuse que dans les cas de tumeur cérébrale ou d'anévrisme intra-crânien. Mais il ne paraît pas que la soustraction d'une quantité plus ou moins abondante de liquide au cours de méningites aiguës ait provoqué des accidents graves comme ceux que nous venons de signaler¹.

1. Breton et Gählinger relatent une observation de méningite tuberculeuse avec mort après une ponction évacuatrice de 15 cm. (obs. citée par Minet et Davoix, *Écho médical du Nord*, 25 avril 1909).

Dans nos cas, la soustraction de liquide a été absolument variable comme quantité (de quelques gouttes à 30 cmc.). Cette soustraction de liquide, il est vrai, a toujours été immédiatement suivie d'une injection de sérum et les centres nerveux ont été ainsi soumis à de très brusques et de très grandes oscillations de pression.

Nous avons signalé que dans tous nos cas les accidents se sont produits au moment même de l'injection sérique et on doit se demander s'il ne faut pas plutôt incriminer celle-ci, attribuer les accidents à une compression des centres nerveux par l'injection d'une quantité trop considérable de liquide dans la cavité rachidienne et comparer ces faits à ceux qu'a observés Flexner chez l'animal¹. Chez des singes atteints de méningite cérébro-spinale expérimentale, immédiatement après l'injection de 1 à 2 cmc. de sérum antiméningococcique, Flexner a constaté l'apparition de phénomènes de collapsus et de dyspnée alarmants mais non mortels. Flexner explique ces faits en disant que les espaces arachnoïdo-pie-mériens et ventriculaires du singe étant peu développés, la pénétration de quelques centimètres cubes de liquide est suffisante pour produire une compression de l'axe cérébro-spinal. C'est à cette compression brusque qu'il attribue les accidents qu'il a observés.

Cette explication n'est certes pas applicable aux faits que nous venons d'exposer. Nous avons chaque fois injecté moins de sérum que nous n'avions retiré de liquide céphalo-rachidien, sauf dans le cas de la petite Marcelle Schneid... L'hypothèse d'une compression des centres nerveux est tout au plus plausible dans ce cas, car nous n'avions retiré que quelques gouttes de liquide, et nous avons déjà injecté 40 cmc. de sérum au moment où la syncope s'est produite.

Il n'en est pas moins évident que ces *pathogénies purement mécaniques ne sauraient suffire à faire comprendre la nature des accidents graves que nous avons observés.*

b) On pourrait attribuer les accidents syncopaux que nous avons constatés à une intoxication par les substances mises brusquement en liberté par les méningocoques au moment de leur destruction sous l'influence de l'injection de sérum bactéricide. Hohn² relate

1. S. Flexner. Méningite expérimentale chez le singe. *Jour. of. exp. méd.*, t. IX, n° 2, 4 mars 07, p. 142.

2. Hohn. Résultats de l'examen de 37 liquides céphalo-rachidiens. *Klin. Jahrb.* 7. XX. p. 337.

sommairement deux cas de mort à la fin d'une injection de sérum antiméningococcique. A ce propos, Hohn rappelle les recherches de Flexner sur l'autolyse des méningocoques. On sait que le méningocoque met en liberté, au moment où il se détruit, une endotoxine, or le sérum antiméningococcique est avant tout bactériolytique. On doit admettre qu'une autolyse subite et considérable se produit à la suite de l'injection thérapeutique, et chez certains sujets dont l'état est grave, cette mise en liberté d'une grande quantité de substances toxiques peut être funeste. Hohn en conclut que dans certains cas très graves l'injection de sérum serait, théoriquement du moins, plus nuisible qu'utile. L'explication de Hohn ne saurait être applicable, tout au moins à tous les cas¹. Nos eu vouans la preuve formelle : nous avons signalé plus haut la mort subite, à la suite d'une injection de sérum antiméningococcique, d'un enfant atteint de méningite à pneumocoques et il est prouvé que le sérum antiméningococcique n'a aucune action sur le diplocoque de la pneumonie.

c) En réalité il faut rapprocher ces accidents graves de ceux que l'on a pu observer à la suite d'injections sous-cutanées et surtout intra-veineuses de sérum chez les sujets anaphylactisés.

Chez les sujets en état d'anaphylaxie, l'apparition d'accidents très graves à la suite d'injection de sérum est exceptionnelle, mais cependant bien connue.

Un certain nombre d'observations en ont été publiées, notamment par Gillette², Lucas et Gay³, Goodall⁴, Hilmacher⁵, Scheidemandel⁶. Deux observations sont particulièrement caractéristiques : la première de ces observations a été communiquée par Von Pirquet⁷; un enfant reçoit 27 jours après une première injection de sérum antidiphtérique une injection intraveineuse de 16 cmc. Au bout de 10 minutes : urticaire généralisé, puis 20 minutes après l'injection, l'enfant se refroidit, pâlit, le pouls est incomptable. Ces phénomènes sont passagers. La 2^e observation concerne une femme adulte, soignée pour une méningite cérébro-

1. MM. Dopter et Briot ont exposé récemment une opinion analogue à celle de Hohn (*Société de biol.* 10 juillet 1910.)

2. *Therapeutic Gazette*, 15 mars 1909.

3. *Journ. of. med. research*, XX avril 1909.

4. *Journ. of. hyg.* 1907.

5. *Journ. Am. med. Ass.* 1908, p. 873.

6. *Munch. med. Woch.*, 26 octobre 1909.

7. *Verhandl. d. Gesellsch. f. Kinderheilk.*, in Meran, 1905.

spinale prolongée à rechute par MM. Netter, Aviragnet et Lebret¹. Cette malade reçut les 20, 21 et 22 avril, les 5, 6 et 7 mai, les 23, 24, 25, 27, 28, 29, 30, 31 mai, les 2, 3, 4, 5 juin, des injections intrarachidiennes de sérum de Flexner. Le 6 juin, devant l'impossibilité matérielle de pratiquer une ponction lombaire, on se résout à faire une injection intraveineuse de sérum (30 cmc.). Au cours [de l'injection, la face se congestionne, les yeux s'injectent puis la respiration s'embarrasse. Les extrémités se refroidissent, le pouls disparaît, la perte de connaissance est totale, le corps couvert de sueurs froides. Ce n'est qu'au bout d'une demi-heure de soins que la malade revient à elle.

Or, deux de nos enfants Amirot... et Marcelle Schneid... étaient en état d'hypersensibilité lorsque fut pratiquée l'injection de sérum qui causa les accidents graves de collapsus : c'était le 20^e et le 14^e jour après la première injection. Il est vraisemblable que l'injection intrarachidienne a dans ces deux cas provoqué des accidents anaphylactiques analogues à ceux qu'ont déterminés les injections intraveineuses ou sous-cutanées dans les observations que nous venons de rappeler.

Ces accidents doivent être particulièrement à redouter après l'injection intrarachidienne puisque la voie d'introduction du sérum joue un rôle indéniable dans la production des accidents d'anaphylaxie.

Besredka a montré qu'on observait des accidents anaphylactiques beaucoup plus graves et plus rapides par l'injection intracérébrale d'une petite dose de sérum de cheval chez le cobaye que si l'on injecte une dose supérieure sous la peau ou dans le péritoine. Il ne faut certes pas assimiler l'injection intracérébrale à l'injection dans l'espace arachnoïdien-pie-mérien. Malgré cette réserve, il est légitime de rapprocher les expériences de Besredka de nos faits cliniques².

Mais l'état anaphylactique n'est pas la seule cause des accidents graves que nous avons observés puisque ces mêmes accidents se sont produits au cours de la première injection de sérum (2 cas sur 4). Après les premières injections sous-cutanées de sérum, a-t-on observé des accidents de ce genre ?

1. *Académie de médecine*, 27 juillet 1909.

2. Tout récemment Besredka et Mlle Lissowsky, Lesné et Dreyfus ont montré que l'injection intrarachidienne produit facilement des accidents anaphylactiques (*Soc. biol.* 18 et 28 juin 1910).

Au début de la sérothérapie, les détracteurs du sérum ont fait grand bruit autour de plusieurs observations, dont une est restée historique, de mort subite à la suite des injections de sérum. Notre maître M. Landouzy a fait une critique serrée de ces différents cas¹. Depuis quelque temps, le public médical, dans certains pays, notamment en Amérique, s'est préoccupé d'accidents du même ordre. Gillette a communiqué à la Société médicale d'Albany au mois de mars dernier différentes observations de collapsus, dont quelques-uns furent mortels à la suite d'injections de sérum antidiphthérique. Les accidents que présentèrent ces différents sujets sont absolument analogues à ceux que nous venons de signaler: arrêt respiratoire avec pâleur et syncope, le cœur continuant à battre. Dans certains cas, l'individu revient à lui, dans d'autres, le cœur cesse de battre au bout de quelques instants. Or dans 4 cas, il s'agit de premières injections. Thomas², Boone³ Wiley⁴ en Amérique, Waleshome en Angleterre⁵, Umber⁶, pour ne citer que les observations les plus probantes, ont rapporté des faits du même ordre. Il faut noter que ces accidents semblent plus fréquents à l'étranger, notamment en Amérique, qu'en France. En France ces accidents sont si rares qu'on serait tenté d'en nier l'existence⁷. On doit admettre que l'injection intrarachidienne de sérum de cheval provoque plus volontiers ces accidents que les injections sous-cutanées habituellement pratiquées.

Il nous paraît possible à l'heure actuelle de tirer une conclusion à peu près formelle au sujet de la pathogénie de ces accidents graves consécutifs à l'injection intrarachidienne de sérum antiméningococcique: les variations brusques de pression ressenties par les centres nerveux, la compression exercée par l'injection intrarachidienne d'une quantité trop considérable de sérum, la bactériolyse subite et massive des méningocoques intrarachidiens ne sont sans doute que des facteurs d'importance secondaire; c'est l'injection par voie rach-

¹ *Loc. citat.*

² Thomas. *Journ. Am. med. Ass.* 4 juillet 08. t. II.

³ Boone *Ibid.* 8 février 08., t. L, p. 450.

⁴ Wiley. *Ibid.* 11 janvier 08, p. 137.

⁵ Waleshome *Brit. med. Journ.* 18 avril 08.

⁶ Umber. *Thérapie der Gegenwart*, 1908, n° 10.

⁷ Ceci est dû sans doute aux précautions prises à l'institut Pasteur pour diminuer la toxicité du sérum de cheval.

dienne de sérum équin qui fort heureusement très bien supportée par la presque unanimité des sujets, se montre offensante pour quelques individus susceptibles et cette susceptibilité est surtout due à l'état anaphylactique.

§ V. -- Conclusions pratiques concernant l'injection intrarachidienne de sérum.

Quelles que soient les conclusions théoriques que l'on serait disposé à accepter, il importe, en raison des faits graves que nous venons de signaler, de fixer la conduite à tenir. Il faut tout d'abord se conformer scrupuleusement aux indications techniques de la ponction lombaire, obéir aux règles généralement indiquées concernant l'injection de sérum (douceur, lenteur de l'injection), avoir toujours présente à l'esprit la possibilité d'une syncope au cours de l'injection et en surveiller l'apparition : les aides seront prévenus de la nature de ces accidents, ils devront surveiller la face du malade, son pouls et surtout sa respiration, tenir grand compte de la diminution de la raideur et prévenir l'opérateur au moindre trouble. L'opérateur lui-même devra prêter toute son attention à l'injection de sérum. L'usage de la sérothérapie antiméningococcique doit mériter autant de soins de la part du médecin et de ses aides que l'anesthésie chirurgicale par le chloroforme.

Lorsqu'une syncope se produit, le médecin emploiera les mêmes méthodes pour ranimer le patient qu'après une syncope chloroformique, et pratiquera avec autant de patience et aussi longtemps qu'on a coutume de le faire après une syncope chloroformique, les manœuvres usuelles de respiration artificielle.

La connaissance des accidents graves que nous venons de signaler ne doit certes pas empêcher d'employer le sérum antiméningococcique, quand il est utile; ces faits constituent même un argument de plus en faveur des cliniciens qui soutiennent la nécessité des injections massives et répétées d'un sérum très actif dès le début du traitement. Cette méthode permet, dans une grande mesure, de supprimer les rechutes et par conséquent d'éviter les injections ultérieures de sérum à des sujets, qui vont se trouver alors en état d'anaphylaxie.

CHAPITRE II

ÉTUDE CLINIQUE ET EXPÉRIMENTALE DE LA PERMÉABILITÉ DES MÉNINGES VIS-A-VIS DU SÉRUM DE CHEVAL.

§ I. — *Passage du sérum de cheval de la cavité rachidienne vers la circulation générale. Perméabilité méningée de dedans en dehors. Le sérum hétérogène injecté dans la cavité rachidienne pénètre d'une façon rapide et massive dans la circulation générale.*

Le sérum de cheval se trouve plus rapidement dans la circulation générale qu'après l'injection sous-cutanée.

Les recherches chimiques de Hohn confirment nos résultats par une méthode différente.

L'absorption est moins rapide dans les cas où il n'y a pas de réaction méningée.

§ II. — *Persistence du sérum de cheval dans la cavité rachidienne.*

Au bout de 8 jours il ne persiste certainement pas une quantité dosable de sérum de cheval. Il est même probable qu'il n'en persiste pas de trace.

§ III. — *Passage du sérum de cheval dans le liquide céphalo-rachidien après injection sous-cutanée.*

Recherches chez l'homme. La perméabilité des méninges de dehors en dedans vis-à-vis du sérum de cheval est nulle.

Expériences chez l'animal, les substances immunisantes, injectées sous la peau avec les sérums préparés, ne pénètrent qu'à dose infinitésimale dans les espaces arachnoïdo-pie-mériens.

Essais avec un agent vaso-moteur puissant (la morphine) capable de favoriser la pénétration dans les espaces sous-arachnoïdiens d'un sérum injecté sous la peau. L'injection de morphine favorise sensiblement le passage des substances immunisantes dans le liquide céphalo-rachidien de l'animal injecté et diminue par contre le pouvoir antitoxique de son sérum sanguin.

§ IV. — *Conclusions.*

Le mécanisme régulateur de la composition du liquide céphalo-rachidien.

Justification expérimentale des données pratiques concernant le traitement sérique de la méningite cérébro-spinale.

§ I. — Passage du sérum de cheval de la cavité rachidienne vers la circulation générale. Perméabilité méningée de dedans en dehors.

Nous avons vu que l'injection intrarachidienne de sérum anti-méningococcique provoque des accidents sériques semblables par leur fréquence, leur date d'apparition et, dans la majorité des cas par leur allure clinique, à ceux que cause l'injection sous-cutanée. Le sérum de cheval introduit dans la cavité rachidienne de l'homme est-il absorbé dans les mêmes conditions que le sérum injecté dans le tissu cellulaire sous-cutané? Nous nous sommes appliqués à résoudre cette question.

L'étude de la perméabilité méningée de dedans en dehors a fait l'objet de recherches expérimentales. M. Sicard¹ a injecté dans l'espace sous-arachnoïdien de l'iodure de potassium et du bleu de méthylène et il a constaté la présence de ces substances dans l'urine de l'animal au bout d'un certain temps. L'élimination de ces substances se fait plus lentement que si on les injecte sous la peau ou dans les veines de l'animal. Behring² dans un travail déjà ancien, où il résume les fondements expérimentaux de la thérapeutique antitoxique de la diphtérie, signale que l'antitoxine diphtérique injectée chez l'animal dans le cerveau ou sous la dure-mère passe dans la circulation générale et atteint dans le sang son optimum de concentration plus rapidement qu'après l'injection sous-cutanée et plus tardivement qu'après l'injection sous-péritonéale. Les circonstances nous ont permis d'étudier pour la première fois chez l'homme la perméabilité méningée au sérum de cheval³.

§ II. — Technique.

Nous avons utilisé pour nos recherches la réaction de précipitation.

1. *Loc. cit.*

2. *Deutsche Klinik* B^d I 1903.

3. A. Netter et R. Debré, *Soc. de Biologie* 10 juil. 1909.

On sait que les travaux de Hamburger et Moro, Kraus, Nicolle, Tschitowitch, Bordet, ont donné à la *réaction de précipitation* une très grande extension. Ce phénomène peut se formuler de la façon suivante : l'injection d'une substance albuminoïde à un animal détermine dans son sérum l'apparition d'une propriété spéciale : mis en contact *in vitro* avec la substance albuminoïde qui a servi à l'injection, il forme un précipité. On suppose que cette action est due à la formation dans le sérum de substances développées sous l'influence de l'injection de l'albumine hétérogène et qu'on nomme : anticorps albumineux, anticorps précipitant, précipitine. Donc, si nous mettons en présence du sérum de nos malades, un sérum contenant des précipitines pour le sérum de cheval, nous pourrions déceler celui-ci. La technique comportera trois temps : 1° préparation d'un sérum de lapin anti-cheval; 2° vérification de la valeur précipitante de ce sérum anti-cheval; 3° mise en présence du sérum de lapin anti-cheval d'une part et d'autre part du liquide céphalo-rachidien ou du sérum du sujet injecté.

Nous avons pratiqué à des lapins des injections sous-cutanées de sérum de cheval, car chez cet animal l'injection de sérum de cheval détermine l'apparition d'une quantité abondante de substances précipitantes. Nous avons pratiqué la saignée du lapin à la veine de l'oreille et recueilli son sérum.

Avant d'employer ce sérum, nous avons vérifié qu'il produisait en présence du sérum de cheval un précipité abondant. Nous nous sommes assuré également que le sérum du lapin ne contenait plus trace de sérum de cheval.

Pour la mise en présence du sérum de lapin anti-cheval et du sérum ou du liquide céphalo-rachidien du malade examiné, nous avons suivi exactement la technique d'Ascoli, Pirket et Schick, Francioni, Marfan, Rovere et Leplay, Lemaire : mise en présence des deux sérums non dilués à raison d'un volume du sérum du malade et de 5 volumes du sérum de lapin anti-cheval. Enfin, pour la mise en présence des sérums, nous n'avons pas fait un mélange intime des deux liquides et nous les avons simplement superposés (réaction zonale d'Ascoli).

Nous n'avons tenu compte que des réactions se produisant dans les premières heures, se manifestant par un trouble net et formant un précipité floconneux suffisamment abondant et nous avons considéré comme négatifs tous les cas à précipitation tardive et trop légère.

Nous avons pratiqué, pour mener à bien nos recherches, une prise de sang par ventouse sacrifiée ou piqure au doigt chez les malades qui avaient reçu une première injection de sérum antiméniningococcique. Cette prise de sang a été faite depuis dix minutes après l'injection jusqu'à cinq heures après celle-ci. On sait en effet que le sérum de cheval, lorsqu'il est introduit sous la peau, passe dans la circulation générale au bout d'un quart d'heure à vingt minutes environ. Nous avons éliminé de nos recherches les cas où la ponction lombaire avait provoqué la moindre

hémorragie, car dans ces cas le sérum pouvait être absorbé au niveau du vaisseau sanguin blessé.

Le sérum hétérogène injecté dans la cavité rachidienne pénètre d'une façon rapide et massive dans la circulation générale.

En employant cette méthode, chez 20 sujets atteints de méningite cérébro-spinale, nous avons pu constater que le passage dans la circulation générale du sérum de cheval injecté dans la cavité rachidienne était extrêmement rapide. Au début, les prises de sang étaient faites 20 minutes après l'injection. Sur 10 cas de cette série, 8 fournirent des résultats positifs (passage du sérum de cheval), 2 furent négatifs. Dans ces deux cas, nous avons fait une 2^{me} prise de sang quatre à cinq heures après l'injection. Cette fois les résultats furent positifs.

Dans la suite nous avons prélevé le sang plus rapidement après l'injection sérique et pu constater toutes les fois (5) où nous avons fait le prélèvement 10 minutes après l'injection, que les réactions étaient positives. Dans les cas où nous avons fait le prélèvement avant ce moment, la réaction de précipitation fut négative.

Donc, l'absorption du sérum de cheval injecté dans la cavité rachidienne au cours de la phase aiguë de la méningite est aussi rapide, plus rapide peut-être, que si on l'injecte sous la peau.

M. Sicard a fait observer que l'irritation des méninges n'est pas sans modifier la perméabilité physiologique de ces membranes. Or, on sait que toute injection intrarachidienne de substance étrangère : bleu de méthylène, iodure de potassium, cocaïne, encre de Chine (Widal, Sicard, Ravaut et Aubourg) produit une diapédèse leucocytaire plus ou moins manifeste. Cette opinion peut être vérifiée et complétée par les faits suivants.

Nous avons étudié la perméabilité méningée au sérum antiméningococcique dans 7 cas de méningite tuberculeuse. Cette perméabilité s'est montrée absolument comparable à la perméabilité dans la méningite cérébro-spinale. Au contraire, dans 3 cas où nous avons cru à des méningites cérébro-spinales, mais où il s'agissait, en

réalité, de pneumonies avec phénomènes méningés (2 cas) et de troubles digestifs avec phénomènes méningés (1 cas)¹, nous avons pratiqué la même recherche, et dans un de ces cas seulement le sérum fut décelable au bout de vingt minutes; dans les trois autres cas il n'était décelable que plus tardivement: dans ces différents cas, il n'y avait pas de réaction cellulaire dans le liquide céphalo-rachidien au moment où on pratiqua l'injection.

La cavité arachnoido-pie-mérienne se débarrasse donc des albumines étrangères en les laissant pénétrer dans la circulation générale, cette élimination du sérum hétérogène, est hâtée par la présence d'une réaction leucocytaire intrarachidienne.

Il ne faut pas croire qu'il a passé simplement dans la circulation générale après injection intrarachidienne des quantités peu appréciables de sérum de cheval. Si, en effet, la réaction de précipitation, recherchée au bout de vingt minutes, est souvent faible, au bout d'une demi-heure ou de trois quarts d'heure elle est très forte, au bout de quelques heures on obtient une réaction massive. Le sérum de cheval s'élimine donc de la cavité rachidienne avec une très grande rapidité, ceci est d'autant plus vrai que 24 ou 48 heures après l'injection intrarachidienne la réaction de précipitation restée très forte dans le sang est souvent faible dans le liquide céphalo-rachidien.

Nous trouvons une autre preuve à cette assertion dans un travail de Hohn²; cet auteur a étudié la teneur en albumine du liquide céphalo-rachidien de méningites cérébro-spinales traitées par le sérum et il a constaté que malgré l'introduction quotidienne d'une quantité considérable d'albumine par l'injection de 20 ou 30 cmc. de sérum³, la teneur du liquide céphalo-rachidien en albumine diminuait de jour en jour ou pour le moins restait stationnaire et Hohn s'étonne de la rapidité avec laquelle la masse d'albumine injectée est résorbée dans la majorité des cas.

1. Dans ces différents cas, nous avons injecté du sérum antiméningococcique par précaution chez des enfants présentant des phénomènes méningés. C'est l'examen du liquide cépha-lorachidien et l'évolution ultérieure qui nous montrèrent la nature exacte de ces accidents. Nous ne nous sommes jamais permis d'injecter du sérum de cheval à des sujets sains ou malades dans un but purement scientifique.

2. *Klin. Jahrb.* B^d, 20, 1908, p. 358.

3. Le sérum de cheval contient 30 à 40 p. 1000 d'albumine (Hohn).

Y a-t-il des cas cependant où l'absorption ne se fait pas et où le sérum de cheval reste au niveau de la cavité rachidienne? Dans cette circonstance il ne serait sans doute plus nécessaire de pratiquer une réinjection. Finley et White¹, Flexner¹, Hohn¹ ont souvent constaté que le liquide retiré à la suite de ponctions successives était jaune et avait tout à fait l'aspect du sérum injecté la veille. MM. Ménétrier et Mallet² ont constaté le même fait chez l'enfant atteint de manifestations anaphylactiques dont nous avons rappelé l'histoire. M. Salebert MM. Laignel-Lavastine et Baufle ont observé cette même apparence du liquide céphalo-rachidien, nous l'avons nous-mêmes constatée un certain nombre de fois avec M. Netter. Les différents auteurs français et étrangers ont tous exprimé la pensée que cet aspect était dû à un arrêt de résorption du sérum de cheval. Cette opinion ne nous paraît pas prouvée, la simple coloration en jaune clair du liquide retiré par ponction lombaire ne peut suffire à l'établir, car cette teinte peut être causée par de petites hémorragies rachidiennes, dues au processus inflammatoire lui-même ou aux traumatismes des ponctions lombaires répétées. Nous trouvons un appui à cette opinion dans une observation déjà citée de MM. Letulle et Lemierre. Chez un malade atteint de méningite cérébro-spinale, à la neuvième ponction lombaire on voit s'écouler un liquide jaune, citrin parfaitement transparent et semblable à un liquide de pleurésie. Or, cette observation date du 10 mars 1905³, époque où l'on ne pratiquait pas l'injection intrarachidienne de sérum de cheval.

Il nous paraît donc, jusqu'à preuve formelle du contraire, douteux qu'une quantité abondante de sérum de cheval soit capable de persister dans le canal rachidien. *La résorption en masse du sérum injecté est la règle.*

§ II. — Persistance du sérum de cheval dans la cavité rachidienne.

Si le sérum injecté dans la cavité rachidienne passe rapidement et en grande abondance dans la circulation sanguine générale, il est

1. *Loc. cit.*

2. *Soc. méd. des Hôp.* 22 octobre 1909

3. *Soc. méd. des Hôp.* 24 mars 1906.

possible, cependant, qu'il en reste pendant un certain laps de temps une quantité appréciable dans l'espace sous-arachnoïdien.

Nous avons étudié à ce point de vue, par la réaction de précipitation, douze liquides céphalo-rachidiens. Les examens ont été faits, deux jours, quatre jours, six jours, huit jours, quinze, dix-sept, vingt-huit jours après la dernière injection rachidienne de sérum. Dans tous ces cas, sauf un¹, nous avons obtenu par la mise en présence du liquide céphalo-rachidien et du sérum anti-cheval un minime précipité, alors qu'au contraire avec le sérum de ces malades la réaction de précipitation était rapide et massive. Nous savons que le sérum de cheval introduit dans la circulation générale de l'individu est décelable dans son sang pendant une trentaine de jours environ. Il peut en disparaître au bout de dix jours, ou prolonger sa présence cinquante jours ou même davantage².

Les réactions de précipitation intenses, par conséquent indiscutables, que nous avons obtenues avec le sérum de nos malades, ne font que confirmer les notions connues sur la persistance dans l'organisme des sérums étrangers. Au contraire, en mettant en présence le liquide céphalo-rachidien avec le sérum anti-cheval, on n'obtenait qu'un précipité tardif dans son apparition et minime comme quantité.

Or, nous avons dit plus haut que nous ne tenions compte que des réactions fortes, des précipitations rapides et massives. Dans ces conditions en effet, la réaction de précipitation est inattaquable et peut être considérée comme rigoureusement spécifique. Il n'en est pas de même lorsqu'elle est lente et discrète : comme toutes les réactions biologiques, elle est, dans ces conditions, soumise à des causes d'erreurs et ne vaut pas plus qu'une agglutination à un taux peu élevé, par exemple. Au reste, MM. Marfan et Le Play ont constaté qu'en mélangeant du sérum d'enfant et de l'eau distillée, on pouvait observer un léger précipité, l'asepsie du mélange étant absolue. M. H. Lemaire³ a, de même, observé que, dans certains cas, l'addition d'eau pure ou d'eau salée physiologique pouvait provoquer une précipitation dans certains cas, quand on l'ajoute à du sérum de lapin. W. Tobben a fait la même remarque.

Ces constatations devaient nous inciter à pratiquer une série d'expé-

1. L'exception concerne un enfant qui, dans le 17^e jour, n'avait plus de sérum de cheval dans son sang ni dans son liquide céphalo-rachidien.

2. Dans un cas, 80 jours après l'injection de sérum antiméningococcique, le sérum de cheval avait disparu et du sang et du liquide céphalo-rachidien.

3. H. Lemaire. Recherches sur les accidents sérotoxiques *Thèse de Paris 1907*.

riences de contrôle. Nous avons pratiqué les recherches suivantes : mise en présence de sérum anti-cheval et de liquides céphalo-rachidiens de sujets n'ayant jamais reçu de sérum de cheval. Dans la majorité des cas, il ne se produit aucun précipité. Quelquefois, il se produit un précipité tardif et minime absolument semblable à celui que nous avons obtenu avec les liquides céphalo-rachidiens recueillis chez nos méningitiques plus ou moins longtemps après l'injection, toute cause d'erreur étant, bien entendu, soigneusement écartée. Cette expérience nous montre donc que nous ne pouvons pas tenir compte de ces réactions minimes.

Comme la réaction de précipitation est la seule méthode que nous ayons à notre disposition pour déceler le sérum de cheval dans la cavité rachidienne, nous ne pouvons pas à l'heure actuelle préciser la durée de persistance du sérum de cheval injecté, dans le liquide céphalo-rachidien.

Mais ce que nous pouvons affirmer, étant donnée la faiblesse de ces réactions de précipitation, c'est que, *une semaine après l'injection intra-rachidienne de doses considérables de sérum, il ne persiste certainement pas dans le liquide céphalo-rachidien des quantités appréciables de sérum de cheval et il est très probable qu'il n'en persiste même pas de traces.*

§ III. — Passage du sérum de cheval dans le liquide céphalo-rachidien après injection sous-cutanée.

Les premiers cliniciens qui employèrent le sérum antiméningococcique, l'injectèrent à la façon du sérum antidiphthérique sous la peau de leurs malades, la plupart d'entre eux constatèrent que la mortalité de la méningite cérébro-spinale n'était nullement modifiée par ce mode de traitement et ils nièrent toute efficacité au sérum (Kolle et Wassermann, Robb, Muller). Jochmann et surtout Flexner insistèrent sur la nécessité d'injecter le sérum dans la cavité cérébro-spinale. L'expérience clinique montra que cette méthode était excellente. La physiologie normale et pathologique des méninges explique son succès.

Des expériences nombreuses et d'ailleurs parfois contradictoires

qui ont été faites par différents auteurs¹, il semble bien résulter que les méninges normales sont très peu perméables de dehors en dedans : elles ne laissent passer eu général ni substances cristalloïdes, ni substances colloïdes ; et si la barrière n'est pas toujours infranchissable, ce n'est qu'une quantité minime de substances injectées sous la peau qui a pu la traverser. A l'état pathologique, les méninges seraient peut-être un peu plus perméables, dans un certain nombre de cas.

Sur le passage dans le liquide céphalo-rachidien de sérum hétérogène injecté sous la peau, nous n'avons pas vu qu'il ait été fait de recherches suivies ; seul Behring, dans l'article cité plus haut, fait une allusion à cette question. Ce problème présente cependant un grand intérêt, car il n'est pas indifférent de savoir si le sérum anti-tétanique ou anti-diphthérique injectés sous la peau sont capables de pénétrer dans le liquide céphalo-rachidien. Ce problème, a une importance toute particulière pour la méningite cérébro-spinale. Nous nous sommes attachés à sa solution et nous avons fait, pour y parvenir, des recherches cliniques et expérimentales.

Nous avons pratiqué chez un grand nombre d'enfants ayant reçu, dès leur entrée à l'hôpital, l'habituelle injection préventive de sérum antidiphthérique (10^{cmc}), des ponctions lombaires, tantôt quelques minutes (10, 20 minutes), tantôt quelques heures (de 3 heures à 7 heures 1/2), tantôt une journée ou plusieurs jours après l'injection. Nous nous sommes assurés que le liquide céphalo-rachidien recueilli n'était pas souillé par le sang² puis, nous avons étudié la réaction de précipitation avec un sérum anti-cheval. Jamais nous n'avons obtenu de réaction nette, parfois nous avons obtenu des réactions minimes, c'est-à-dire discutables.

Donc lorsque les méninges du sujet sont normales, il ne passe jamais de quantités dosables d'albumine hétérogène dans le sac arachnoïdo-piémérien, après une injection sous-cutanée. Il est possible toutefois qu'il en passe des quantités infinitésimales.

Tels sont les résultats que nous avons obtenus chez l'homme,

1. L'iodure de potassium, le bleu de méthylène, le salicylate de soude, ne passent pas dans le liquide de l'homme normal. Dans les méningites, dans l'urémie la perméabilité augmenterait (Widal, Sicard, Castaigne, Griffon) Le chloroforme semble passer (Nicloux). Le passage du pigment biliaire est discuté dans l'ictère. Le liquide céphalo-rachidien n'a jamais de propriété agglutinante.

2. Par la réaction d'Adler à la benzidine.

les recherches expérimentales que nous avons entreprises avec H. Lemaire¹ ont confirmé et complété ces premiers résultats.

Voici un très bref résumé du détail de nos expériences. Nous nous sommes basés sur ce fait que la toxine tétanique a sur la souris une action nette, caractérisée par des symptômes typiques aboutissant à la mort. D'autre part, l'antitoxine tétanique a une action préventive connue chez cet animal.

Nous avons donc injecté à des chiens une quantité convenable d'antitoxine tétanique, puis prélevé chez ces animaux le liquide céphalo-rachidien et essayé de nous rendre compte, par l'injection de ce liquide à la souris, s'il contenait de l'antitoxine tétanique et quelle quantité il en pouvait contenir. Nous avons pu constater ainsi que le liquide céphalo-rachidien acquiert, le fait n'est pas douteux, des propriétés antitoxiques, mais ses propriétés curatives et préventives sont bien faibles, nous avons mesuré les propriétés curatives et préventives de ce liquide céphalo-rachidien de l'animal injecté par rapport à celles de son sérum sanguin et nous avons constaté qu'elles étaient mille fois moins fortes environ que celles du sérum sanguin.

Au reste chez l'animal qui a reçu du sérum hétérogène sous la peau, comme nous l'avons vu chez l'homme, les albumines hétérogènes ne sont capables de passer dans le liquide céphalo-rachidien qu'à l'état de traces infinitésimales.

Ainsi nos recherches cliniques et expérimentales sont bien d'accord avec les données qui résultent de l'expérience thérapeutique : Les substances immunisantes injectées avec les sérums préparés sous la peau ne pénètrent qu'à dose infinitésimale dans les espaces arachnoïdo-pie-mériens, on ne saurait donc s'étonner du peu d'efficacité de l'injection sous-cutanée du sérum antiméningococcique, puisque ce sérum, avant tout bactéricide, n'a d'action véritable que s'il est porté à haute dose au lieu même où pullulent les microbes.

Nous nous sommes demandé si l'on ne pouvait pas, par un artifice, favoriser la pénétration dans les espaces arachnoïdo-pie-mériens du sérum antitoxique circulant dans l'organisme. Nous avons pratiqué dans ce but, avec M. H. Lemaire un certain nombre d'expériences. Nous nous sommes servis d'une substance capable de modifier

1. R. Debré et H. Lemaire. Étude sur le passage des sérums antitoxiques dans le liquide céphalo-rachidien. (Travail du laboratoire de M. Marfan), paraîtra dans le *Journal de physiologie et de pathologie expérimentales*.

profondément la circulation cérébrale et par là-même d'agir sur le processus de la sécrétion du liquide céphalo-rachidien : nous avons employé la morphine, en injections sous-cutanées, cet alcaloïde étant parfaitement supporté par le chien même à des doses élevées. Nos expériences nous ont montré que si l'on injecte tout d'abord de la morphine à dose élevée¹ à un animal, puis si l'on pratique ensuite chez cet animal une injection sous-cutanée de sérum hétérogène antitoxique, on constate que le pouvoir antitoxique du liquide céphalo-rachidien est trois fois plus fort que chez l'animal témoin qui n'a pas été morphiné : l'injection préalable de morphine favorise donc le passage des antitoxines dans le liquide céphalo-rachidien. Par contre, le pouvoir antitoxique du sérum sanguin est, après l'injection de morphine, diminué de dix fois. De nos recherches il résulte que ces modifications sont bien dues à l'action vaso-motrice de la morphine.

Pour intéressantes que soient ces constatations, elles ne sauraient conduire actuellement à une application thérapeutique ; l'injection de doses considérables d'un agent vaso-moteur puissant, tout en favorisant la pénétration intrarachidienne des substances immunisantes injectées sous la peau, ne permet pas la pénétration dans les espaces sous-arachnoïdiens d'une dose suffisante pour qu'elle ait une action efficace.

§ IV. — Conclusions.

De notre étude clinique et expérimentale sur l'injection intrarachidienne de sérum de cheval, nous pouvons tirer cette conclusion. Le sérum équin injecté dans la cavité rachidienne de l'homme passe avec une très grande rapidité dans le torrent circulatoire ; il s'élimine en masse, de sorte qu'il n'en reste bientôt plus dans la cavité rachidienne qu'une trace.

Inversement, la pénétration dans l'espace sous-arachnoïdien de sérum introduit sous la peau est très inconstante. Si elle a lieu, elle ne porte que sur des quantités minimes. Tout se passe donc comme s'il existait un mécanisme régulateur de la composition du liquide céphalo-rachidien capable d'éliminer les substances étrangères qu'on

1. A raison de 0,01 centigr. de morphine par kilogr. de poids d'animal.

y introduit et d'empêcher la pénétration de celles qui circulent dans le sang. Il est difficile de préciser actuellement comment s'exerce ce mécanisme régulateur, étant donnée l'ignorance où nous sommes de la physiologie des méninges et des plexus choroides. Cette série d'études nous a conduits à justifier en les expliquant, les méthodes thérapeutiques que les différents auteurs, en particulier notre maître M. Netter et nous-mêmes, avons adoptées dans la sérothérapie antiméningococcique. Le sérum antiméningococcique doit être introduit par la voie rachidienne puisqu'il ne saurait, sans cela, agir sur les méningocoques des espaces sous-arachnoïdiens de l'encéphale et du rachis. La répétition quotidienne des injections, l'emploi de hautes doses de sérum sont justifiés par l'élimination si rapide du sérum introduit dans la cavité rachidienne.

CONCLUSIONS

Notre travail comprend trois parties : un ensemble de recherches sur l'épidémiologie et la prophylaxie de la méningite cérébro-spinale, un exposé clinique de la méningite cérébro-spinale chez le nourrisson, enfin une étude sur la sérothérapie antiméningococcique et notamment sur les accidents de ce mode de traitement. Chacun de ces chapitres conduit à des conclusions particulières.

I

La méningite cérébro-spinale se transmet d'homme à homme. La présence du méningocoque dans le rhinopharynx des méningitiques d'une part, de nombreux sujets sains d'autre part explique le mode de contagion.

Chez les méningitiques, le méningocoque se trouve sans doute d'une façon constante dans le rhinopharynx à la période d'état de la méningite; il en disparaît en général assez vite, ne s'y rencontre que très exceptionnellement trois semaines après le début de la maladie.

Le méningocoque diffuse dans l'entourage des méningitiques. Près d'un quart des personnes ayant vécu avec les malades sont des porteurs de germes. Les porteurs de germes doivent être recherchés non seulement dans l'entourage familial et domestique des malades, mais encore dans les collectivités qui ont recelé des méningitiques, dans les écoles par exemple, où le quart de l'effectif scolaire peut être composé d'enfants porteurs de germes.

Au contraire dans les services hospitaliers où sont soignés les méningitiques, les porteurs de germes sont extrêmement rares.

Les adultes comme les enfants peuvent être des porteurs sains

de méningocoques, mais les enfants sont beaucoup plus exposés, s'ils hébergent des méningocoques dans leur rhinopharynx, à gagner la méningite cérébro-spinale.

La diffusion des germes dans l'entourage des méningitiques est beaucoup plus marqué dans les familles vivant dans de mauvaises conditions hygiéniques que dans les familles aisées.

Dans les mois où sévit la méningite cérébro-spinale, les porteurs de germes sont plus nombreux dans l'entourage de chaque méningitique, que dans les saisons où la méningite cérébro-spinale est rare, de même les porteurs de germes sont nombreux au cours des épidémies graves, peu nombreux dans les épidémies légères ou dans l'entourage des cas sporadiques. Virulence et diffusibilité du méningocoque varient parallèlement.

Chez les porteurs de germes le méningocoque se répartit d'une façon régulière dans les premières voies; il est rare au niveau des amygdales et de la partie antérieure des fosses nasales, abondant au contraire au niveau de la partie postérieure des fosses nasales et du rhinopharynx. Nous avons pu constater dans un cas sa présence dans la salive. Les méningocoques que l'on trouve dans le pharynx des sujets sains peuvent être virulents.

Les porteurs de germes sont en général parfaitement sains. Parfois le porteur de méningocoques présente les signes d'une infection méningococcique rhinopharyngée, ou bien les symptômes d'une infection générale légère.

Chez le méningitique, la présence du diplocoque de Weichselbaum dans le rhinopharynx se traduit par l'existence d'un coryza pré-méningitique très inconstant et aussi, plus rarement par un coryza secondaire apparaissant après la méningite. Ce fait clinique, rapproché de certaines constatations expérimentales est intéressant par les conclusions qu'il suggère au sujet des voies de pénétration du méningocoque dans les méninges.

Le rhinopharynx est le principal, même le seul repaire des méningocoques chez les sujets sains. Et ce sont ces sujets sains qui propagent la maladie. Les porteurs de germes sont des porteurs provisoires, les porteurs durables ou chroniques de méningocoques, tout à fait exceptionnels, s'observent cependant, ce sont eux qui conservent la semence de l'infection, durant les périodes peu favorables à son développement.

Les résultats de ces recherches s'accordent parfaitement avec les notions antérieurement connues sur l'épidémiologie de la méningite cérébro-spinale et les expliquent en grande partie.

Les conclusions pratiques de cette étude épidémiologique sont peu encourageantes : nous manquons de moyens efficaces pour faire disparaître le méningocoque du pharynx des porteurs de germes. Les mesures utiles vis-à-vis de collectivités contaminées sont délicates à préciser et à réaliser. Autant les données de ce problème d'hygiène sociale sont aujourd'hui connues, autant la solution en est restée malaisée.

II

La méningite cérébro-spinale est chez le nourrisson, très fréquente, extrêmement grave et d'un diagnostic particulièrement difficile. La méningite cérébro-spinale du nourrisson a un début insidieux qui s'oppose à la violence habituelle du début de la méningite cérébro-spinale chez le grand enfant et l'adulte. C'est en général non pas l'agitation, mais la torpeur qui en est le symptôme dominant. Les troubles digestifs, toujours marqués à ce moment, sont une cause fréquente d'erreurs de diagnostic.

A cette phase initiale fait suite une période où l'on peut observer des signes nets de méningite, mais ceux-ci sont peu apparents et demandent à être recherchés : ce sont des troubles du pouls et de la respiration, la tension de la fontanelle et surtout une ébauche de raideur rachidienne. Il faudra épier, pour ainsi dire, l'apparition de cette raideur, savoir la diagnostiquer dès son apparition pour pouvoir traiter à temps les méningites cérébro-spinales du nourrisson.

La période des symptômes frustes dure souvent plus d'une semaine avec des alternatives de rémissions et de reprises, puis les symptômes morbides se confirment : c'est la période des symptômes confirmés. La raideur rachidienne extrême avec rétraction de la nuque, la position caractéristique du petit malade, l'intensité des signes de réaction générale du système nerveux : la torpeur ou l'agitation, l'hyperesthésie cutanée, l'importance des troubles oculaires, l'existence de manifestations cutanées et articulaires caractérisent cette phase de la méningite du nourrisson, dont l'évolution habituellement alternante et prolongée, est encore souvent fatale.

Si le nourrisson guérit, presque toujours il évoluera par la suite normalement : les séquelles graves, incurables en général, sont la cécité et la surdité, qui apparaissent dans le décours même de la méningite.

Des formes cliniques que nous avons étudiées, la plus intéressante est la forme prolongée, cachectisante, avec hydrocéphalie.

Quant à la méningite simple basilaire postérieure que les auteurs anglais séparent de la méningite cérébro-spinale, elle doit être confondue avec cette affection.

Le diagnostic de la méningite cérébro-spinale du nourrisson est des plus difficiles : la pneumonie, les gastroentérites, la tétanie, la méningite tuberculeuse, les autres méningites séreuses et suppurées se distinguent par des nuances cliniques plus ou moins accusées. La ponction lombaire est d'un grand secours ; elle peut donner lieu à des interprétations erronées lorsque le liquide rachidien est différent du liquide crânien, ou bien lorsqu'il y a présence simultanée du méningocoque et du bacille de Koch.

Le pronostic de la méningite cérébro-spinale du nourrisson est grave, même depuis l'emploi du sérum. Le traitement sérique est difficile à réaliser dans les cas où l'injection intrarachidienne de sérum apparaît comme inutile, impossible ou dangereuse. L'injection intraventriculaire est indiquée dans ces circonstances.

III

Les injections intrarachidiennes de sérum antiméningococcique sont susceptibles de créer des accidents : ces accidents sont : 1° des accidents de pathogénie connue, analogues à ceux qu'on observe après les injections sous-cutanées de sérum. Ils obéissent aux mêmes lois dans l'un et l'autre cas : la fréquence globale, le rôle de l'âge et de la dose injectée sont les mêmes. La répétition des injections à intervalles courts pendant la période préanaphylactique influe sur la fréquence des éruptions suivant une courbe très spéciale, intéressante à signaler. L'état d'anaphylaxie modifie les accidents sérotoxiques de modalité habituelle suivant des lois connues.

2° On observe en outre à la suite des injections intrarachidiennes de sérum des accidents de modalité particulière. Ceux-ci prennent l'allure d'une reprise de la méningite cérébro-spinale, dont il est

difficile de les distinguer; ils sont dus très probablement à une localisation élective de l'œdème sérotoxique au niveau des méninges préablement lésées. Si l'on traite d'une façon intempestive ces accidents sériques par des injections de sérum, les symptômes méningés s'accroissent immédiatement, comme s'il se produisait au lieu même de l'injection, une infiltration œdémateuse rapide analogue au pseudo-phlegmon consécutif à l'injection sous-cutanée de sérum chez les sujets en état d'anaphylaxie (phénomène d'Arthus).

Enfin on peut observer, au cours même de l'injection de sérum ou immédiatement après celle-ci, des accidents très graves de collapsus : le ralentissement puis l'arrêt de la respiration marquent toujours le début de ces accidents. Parfois le cœur s'arrête et le sujet succombe. Ces accidents redoutables, heureusement fort rares, ne nous paraissent pas dus à des phénomènes mécaniques (variations brusques de pression, compression des centres nerveux) ni à la destruction subite et massive de méningocoques sous l'influence de l'injection de sérum bactériolytique (phénomènes d'où résulterait la mise en liberté d'une grande quantité d'endotoxines).

En réalité ces accidents sont dus à l'injection d'un sérum hétérogène; ces accidents sont excessivement rares après les injections sous-cutanées, ils sont un peu moins exceptionnels après les injections intrarachidiennes. On devra surtout les redouter chez les sujets qui sont en état d'anaphylaxie.

L'existence des accidents sériques de modalité habituelle s'explique par ce fait que le sérum équin injecté dans la cavité rachidienne pénètre d'une façon rapide et massive dans la circulation générale, si bien qu'au bout de quelques jours il persiste dans les espaces sous arachnoïdiens à peine des traces du sérum de cheval, qu'on y a injecté en abondance. Inversement, le sérum équin injecté sous la peau ne pénètre nullement dans les espaces sous-arachnoïdiens. Ces données expérimentales justifient les indications que M. Netter et nous-même avons données sur le mode d'emploi du sérum antiméningococcique.

Le président :

L. LANDOUZY

Vu, le doyen :

L. LANDOUZY

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Le vice-recteur de l'Académie de Paris :

L. LIARD

TABLE DES MATIÈRES

	Pages.
INTRODUCTION	1

PREMIÈRE PARTIE

RECHERCHES SUR L'ÉPIDÉMIOLOGIE ET LA PROPHYLAXIE. L'HABITAT DU MÉNINGOCOQUE (LE RHINOPHARYNX)

CHAPITRE PREMIER

La présence du méningocoque dans le rhinopharynx des sujets atteints de méningite cérébro-spinale. La diffusion du méningocoque dans l'entourage du méningitique : les porteurs de germes.	1
--	---

CHAPITRE II

Le méningocoque et l'organisme du porteur de germes. Le méningocoque et son action sur le rhinopharynx	21
--	----

CHAPITRE III

Conclusions	30
-----------------------	----

DEUXIÈME PARTIE

ÉTUDE CLINIQUE

LA MÉNINGITE CÉRÉBRO-SPINALE DU NOURRISSON . .	42
--	----

TROISIÈME PARTIE

RECHERCHES SUR LA SÉROTHÉRAPIE ANTIMÉNINGOCOCCIQUE

CHAPITRE PREMIER

	Pages.
Les inconvénients et accidents consécutifs aux injections intrarachidiennes de sérum	102

CHAPITRE II

Étude clinique et expérimentale de la perméabilité des méninges vis-à-vis du sérum de cheval.	
CONCLUSIONS.	114

